



**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Nöroloji Anabilim Dalı**

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ  
TOLERANSI OLAN OLGULARDA GÖRSEL UYARILMIŞ  
POTANSİYELLERLE GÖRME YOLLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba KORKMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Deniz SELÇUKİ**

**Manisa - 2016**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince kendisinden çok değerli bilgiler öğrendiğim, mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesi için elinden geleni yapan, tez çalışmamın gerek oluşumu, gerekse sürecinde her türlü desteği veren, saygıdeğer tez hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, görgü ve becerilerime katkıları olan, tecrübelerini benimle paylaşan ve beni destekleyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hatice Mavioğlu ve Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bir abla, arkadaş samimiyeti ile hep yanımda olan, bilimsel ve manevi açıdan destek olan, saygıdeğer hocam Yard. Doç. Dr. Ayşın Kısabay'a çok teşekkür ederim.

Çalışmaya uygun hasta popülasyonu oluşturma konusundaki yardımlarından dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim dalından Prof. Dr. Zeliha Hekimsoya ve Uzm. Dr. Emel Şenol'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Klinikte beraber çalıştığım, destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire, teknisyen ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni yetiştiren ve her türlü maddi ve manevi fedakarlığı yapan kıymetli annem ve babama; Hayatımda, başarı ve hatalarımda, mutluluk ve üzüntülerimde tüm varlığıyla yanımda olan, sabrı, ilgisi ve sonsuz sevgisi ile beni her zaman destekleyen sevgili eşim, Uz. Dr. Ayhan Korkmaz'a; Tez hazırlık dönemimin her anında yanımda olan ve bana minicik elleriyle güç veren, yorgunluğumu bana bir çırpıda unutturan canım kızlarım Elif ve Defne'ye fedakarlıkları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Tuğba KORKMAZ

Manisa-2016

## KISALTMALAR

<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>AGE:</b>	Advanced Glycosylation Endproducts
<b>APG:</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>BAEP:</b>	Brainstem Auditory Evoked Potentials
<b>BAG:</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BDNF:</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BGR:</b>	Bozulmuş Glukoz Regölasyonu
<b>BGT:</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>CNTF:</b>	Siliyer Nörotrofik Faktör
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DMÖ:</b>	Diyabetik Maküler Ödem
<b>DPP:</b>	Diabetes Prevention Program
<b>DR:</b>	Diyabetik Retinopati
<b>DRS:</b>	Diabetic Rethinopathy Study
<b>DRVS:</b>	Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study
<b>eNOS:</b>	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
<b>ERG:</b>	Elektroretinografi
<b>ETDRS:</b>	Early Treatment Diabetic Rethinopathy Study
<b>FFA:</b>	Fundus Floresan Anjiografi
<b>HbA1c:</b>	Hemoglobin A1c
<b>Hz:</b>	Hertz
<b>ICAM 1:</b>	Hücrelerarası Adezyon Molekülü 1
<b>IDDM:</b>	İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus

<b>IGF:</b>	İnsülin-like Growth Factor
<b>IL-1:</b>	İnterlökin-1
<b>IRMA:</b>	İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
<b>ISCEV:</b>	İnternational Society for clinical electrophysiology of vision
<b>KAMÖ:</b>	Klinik Anlamlı Maküler Ödem
<b>KGİ:</b>	Kombine Glukoz İntoleransı
<b>LED:</b>	Light Emitting Diode
<b>LIF:</b>	Lösemi inhibitör faktör
<b>LGC:</b>	Korpus Geniculatum Laterale
<b>MA:</b>	Mikroanevrizma
<b><math>\mu</math>v:</b>	Mikrovolt
<b>ms:</b>	Milisaniye
<b>NPDR:</b>	Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
<b>OCT:</b>	Optik Coherans Tomografi
<b>OGTT:</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PCOS:</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PDR:</b>	Proliferatif Diyabetik Retinopati
<b>PKC:</b>	Protein Kinaz C
<b>PVEP:</b>	Pattern Vizüel Evoked Potansyel
<b>RAS:</b>	Renin Anjiotensin Sistemi
<b>RCT:</b>	Retinocortikal yol
<b>ROS:</b>	Retinada Oksidatif Stres
<b>RTA:</b>	Retina Kalınlık Analizörü
<b>SOD:</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for Social Sciences

<b>SSEP:</b>	Somatosensory Evoked Potentials
<b>SWAP:</b>	Kısa Dalga Otomatize Perimetri
<b>TGF-<math>\beta</math>:</b>	Transforme Edici Büyüme Faktörü
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
<b>TURDEP:</b>	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
<b>VEGF:</b>	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VEP:</b>	Vizüel Evoked Potansiyel
<b>VKİ:</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>WESDR:</b>	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
<b>YRG:</b>	Yüksek Riskli Grup

## İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
Kısaltmalar .....	ii
Tablo Dizini.....	viii
Şekil Dizini.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Diyabetes Mellitus .....	4
2.2 Prediyabet .....	4
2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma .....	4
2.2.2 Epidemiyoloji .....	5
2.2.3 Patogenez .....	7
2.2.4 Risk faktörleri .....	9
2.2.5 Tanı konulması .....	10
2.2.5.1 Oral glukoz tolerans testi hazırlık .....	10
2.2.5.2 Oral glukoz tolerans testi yapılması .....	11
2.2.6 Prediyabet tedavisi.....	11
2.3 Diyabetik Retinopati .....	12
2.3.1 Tanım.....	12
2.3.2 Epidemiyoloji .....	12
2.3.3 Risk faktörleri .....	13
2.3.4 Patogenez .....	15
2.3.4.1 Polyol yolu.....	16
2.3.4.2 İlerlemiş glikolizasyon son ürünleri oluşumu .....	17
2.3.4.3 Oksidatif stres .....	18
2.3.4.4 Protein kinaz C aktivasyonu .....	18
2.3.4.5 Vasküler Endotelyal büyüme faktörü .....	19

2.3.4.6 Renin anjiotensin sistemi .....	19
2.3.4.7 İnflamasyon .....	19
2.3.4.8 Büyüme Hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü .	20
2.3.4.9 Nöronal Değişiklikler .....	20
2.3.5 Diyabetik Retinopati Sınıflandırması .....	21
2.3.6 Diyabetik retinopatili Hastaya Klinik Yaklaşım .....	24
2.4 Vizüel Evoked Potansiyeller .....	27
2.4.1 Tanım.....	27
2.4.2 Görme yolları .....	28
2.4.3 VEP kayıt prosedürleri .....	30
2.4.4 VEP öncesi hazırlık.....	36
2.4.5 Standart VEP Dalga Formları.....	38
2.4.6 Özelleşmiş VEP kayıt yöntemleri .....	42
2.4.7 VEP değerlendirilmesi.....	42
2.4.8 Normal VEP bulguları.....	43
2.4.9 Anormal VEP bulguları.....	44
2.4.10 VEPi etkileyen faktörler.....	46
2.4.10.1 Nonpatolojik ve bireysel faktörler .....	46
2.4.10.2 Patolojik faktörler ve hastalıklar .....	47
3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM .....	49
3.1 Araştırma Grubu .....	49
3.2 Yöntem .....	50
3.2.1 Anamnez ve semptom sorgulama.....	50
3.2.2 Fizik muayene .....	50
3.2.3 Nörolojik muayene .....	51
3.2.4 VEP kayıtları.....	51
4. İSTATİKSEL ANALİZ .....	53
5. BULGULAR .....	54
5.1 BAG / BGT / kontrol grubu .....	54
5.1.1 Olguların demografik özellikleri .....	54
5.1.2 Olguların fizik muayene bulguları .....	56
5.1.3 Olguların nörolojik muayene bulguları .....	57

5.1.4 VEP bulguları .....	58
5.1.4.1 p100 latansı .....	58
5.1.4.2 N75 latansı .....	59
5.1.4.3 N145 latansı .....	60
5.1.4.4 N 75-p100 Amplitüd.....	61
5.2 BAG+BGT / kontrol grubu.....	63
5.2.1 Olguların demografik özellikleri .....	63
5.2.2 Olguların fizik muayene bulguları .....	64
5.2.3 VEP bulguları .....	65
5.2.3.1 p100 latansı .....	65
5.2.3.2 N75 latansı .....	66
5.2.3.3 N145 latansı .....	66
5.2.3.4 N75-p100 Amplitüdü .....	67
6. TARTIŞMA .....	69
7. SONUÇLAR.....	78
8. ÖZET .....	80
9. ABSTRACT .....	82
10. KAYNAKLAR .....	84



## TABLO DİZİNİ

Sayfa No.

<b>Tablo 1:</b> DM ve Prediyabet tanı kriterleri (ADA kriterleri) .....	<b>5</b>
<b>Tablo 2:</b> Bazı hastalıklarda ortaya çıkan patern VEP bulguları .....	<b>48</b>
<b>Tablo 3:</b> Vücut Kitle İndeksi (VKI) aralığı ve sınıflandırması .....	<b>51</b>
<b>Tablo 4:</b> Olguların BAG (30) - BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre cinsiyet dağılımı .....	<b>55</b>
<b>Tablo 5:</b> Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre demografik özelliklerin istatistik değerleri .....	<b>56</b>
<b>Tablo 6:</b> Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre fizik muayene bulgularının istatistik değerleri .....	<b>57</b>
<b>Tablo 7:</b> Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre VEP parametrelerinin istatistik değerleri .....	<b>62</b>
<b>Tablo 8:</b> Olguların hasta (60) – kontrol (60) gruplarına göre demografik özelliklerin istatistik değerleri .....	<b>64</b>
<b>Tablo 9:</b> Olguların hasta (60) - kontrol (60) gruplarına göre fiziksel bulguların istatistik değerleri .....	<b>64</b>
<b>Tablo 10:</b> Olguların hasta (60) - kontrol (60) gruplarına göre VEP parametrelerinin istatistik değeri .....	<b>68</b>

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa No.

<b>Şekil 1:</b>	Normal göz dibi bakışı görünümü.....	<b>22</b>
<b>Şekil 2:</b>	Hafif dereceli Nonproliferatif Diyabetik Retinopati .....	<b>22</b>
<b>Şekil 3:</b>	Orta dereceli Nonproliferatif Diyabetik Retinopati .....	<b>22</b>
<b>Şekil 4:</b>	Ağır Nonproliferatif Diyabetik Retinopati .....	<b>23</b>
<b>Şekil 5:</b>	Hafif Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	<b>23</b>
<b>Şekil 6:</b>	Yüksek Rikli Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	<b>23</b>
<b>Şekil 7:</b>	Retinada yer alan hücreler .....	<b>29</b>
<b>Şekil 8:</b>	Görme Yolları.....	<b>29</b>
<b>Şekil 9:</b>	Skalpa elektrotların 10/20 elektrot sistemine göre yerleştirilmesi .....	<b>31</b>
<b>Şekil 10:</b>	Pattern VEP checkboard .....	<b>34</b>
<b>Şekil 11:</b>	VEP Çekimi.....	<b>38</b>
<b>Şekil 12:</b>	Pattern Reversal VEP dalgası.....	<b>40</b>
<b>Şekil 13:</b>	Pattern onset/offset VEP dalgası .....	<b>40</b>
<b>Şekil 14:</b>	Flash VEP dalgası.....	<b>41</b>
<b>Şekil 15:</b>	Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre sağ göz P100 latans ortalaması .....	<b>58</b>
<b>Şekil 16:</b>	Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre sol göz P100 latans ortalaması.....	<b>58</b>
<b>Şekil 17:</b>	Olguların hasta (60) – kontrol (60) gruplarına göre sağ göz P 100 latans değerleri ortalaması .....	<b>65</b>
<b>Şekil 18:</b>	Olguların hasta (60) - kontrol (60) gruplarına göre sol göz P 100 latans değerleri ortalaması.....	<b>65</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet; Pankreastan salgılanan insülin hormonu yetersizliğinde veya insülin etkisindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, ilerleyici ve komplikasyonlara yol açan, sürekli tedavi ve kontrol gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalar diyabet geliştirme riski artmış olup 'prediyabet' olarak tanımlanmaktadır. Yaşam boyu izlenen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır <sup>(1)</sup>.

Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar. Diyabet ve komplikasyonları toplumda major morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonları nöropati-nefropati ve retinopati oluşturmaktadır.

Diyabetik retinopati (DR), kontrolsüz hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir <sup>(2)</sup>.

Günümüzde, gelişmiş batılı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda, DR en sık körlük nedenidir <sup>(3,4)</sup>. Diyabetes Mellitus'ta (DM) görsel değişikliklerin, makula, retina, optik sinir ve görsel yolları etkileyebilen vasküler hastalıklar ve metabolik anormalliklerden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu yapıların fonksiyonel değerlendirilmesi için çeşitli elektrofizyolojik testler uygulanmakta

ve DM'lu hastalarda görsel sistemin farklı düzeylerindeki fonksiyonel bozuklukları belirlemek testler sayesinde mümkün olabilmektedir. Bu testlerden biri uyarılmış potansiyelleridir. Görsel uyarılmış potansiyeller (Visüel Evoked Potansiyeller- VEP); Santral görme yollarındaki bozuklukları değerlendirmek için kullanılan invazif-olmayan araçlardır. DM'de VEP'in önemi, diyabette periferik sinir sistemi tutulumunu gösteren eski çalışmalarda belgelendirilmiştir. Ancak diyabette santral sinir sistemi tutulumu hakkında çok az bilgi mevcuttur. VEP; Diyabette erken vizüel değişikliklerinin belirlenmesinde kullanılan bir elektrofizyolojik incelemedir. DR'de direkt oftalmoskop ile saptanan erken dönemdeki bulgularından önce görülen retinal ganglion hücre hasarını belirlemek, VEP ile mümkündür.

Ülkemizde prediyabetli hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Kötü glisemik kontrollü prediyabetin de diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Prediyabetin erken tanı ve tedavisi retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonun da gelişiminin önlenmesi ve yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle prediyabet evresinde hastaların tanınması ve glisemik kontrolün sağlanması önemlidir.

Literatüre bakıldığında diyabetli hastalarda yapılan VEP çalışmaları mevcut olup prediyabetli hastalarda yapılan VEP çalışmasına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada amaç:

1) Görme veya diğer sistemler ile ilgili hiçbir yakınması olmayan rutin kontrolleri sırasında BAG ve BGT tanısı alan olgularda görme yollarında etkilenme olup olmadığının tespiti, görsel uyarılmış potansiyellerde latans ve amplitüd değerlerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

2) BAG ve BGT de santral sinir sisteminde hasar başlayıp başlamadığı, VEP'te saptanan latans ve amplitüd değerlerindeki değişikliklerin prediktif değer olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve erken dönemde görsel ve makuler yollarda nörodejenerasyon tespitinde faydalı olup olmayacağıının araştırılması

3) Retinopati bulgularının oftalmoskopik inceleme ile saptanabilir duruma gelmeden önce VEP testi ile retinal ganglion hücrelerinde dejenerasyon gelişip gelişmediğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 DİYABETES MELLİTUS

DM sıklığı giderek artan ve yüksek morbiditesi ve mortalitesi ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verileri, 2005 yılı itibarı ile dünyada 180 milyon diyabetlinin bulunduğuna dikkat çekmekte ve bu sayının 2030 yılında en az ikiye katlanacağını ortaya koymaktadır

### 2.2 PREDİYABET

#### 2.2.1 Tanım ve Sınıflandırma

Prediyabet; Kan glukoz seviyesinin normalden daha yüksek ancak diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmaması durumudur <sup>(1)</sup>. Primer ya da sekonder beta hücre disfonksiyonuna bağlı gelişen insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluktur<sup>(5)</sup>.

Normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri tanımlamada BAG ve BGT terimleri kullanılmaktadır. BAG ve BGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi birlikte kombine glukoz intoleransı (KGİ) olarak da görülebilir<sup>(6)</sup>. Bu durum glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Prediyabet (BAG, BGT ve yüksek riskli grup (YRG)); Venöz plazma örneğinden çalışılan açlık plazma glukozu (APG) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucu elde edilen glukoz değerlerine göre Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1: DM ve Prediyabet tanı kriterleri (ADA kriterleri) <sup>(7)</sup>

	APG(≥8 açlıkta)	saat	OGTT 2.saat PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	<100		<140 mg/dl		%≤5.6
İZOLE BAG	100-125 mg/dl		<140 mg/dl		
İZOLE BGT	<100 mg/dl		140-199 mg/dl		
BAG+BGT (KGİ)	100-125 mg/dl		140-199 mg/dl		
YRG					%5.7-6.4
DM	≥126 mg/dl		≥200 mg/dl	≥200 mg/dl + DM semptomları	≥%6.5

### 2.2.2 Epidemiyoloji

Dünyadaki DM'li hasta sayısı 2013 yılı itibari ile 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında çok hızlı bir artış ile 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir <sup>(8)</sup>.

Birlikte veya izole BGT ile BAG, tip 2 DM için risk faktörüdür. Prediyabet sıklığı diyabet gelişimindeki gibi tüm dünyada giderek artış göstermektedir. 2004 yılında Johnsen ve arkadaşlarının yayınladığı raporda daha önce DM tanısı almayan 6265 hastaya OGTT yapılmış ve %12 oranında BGT, ADA kriterlerine göre de %37.6 oranında BAG izlenmiştir. ADA kriterleri kullanıldığında izole BGT veya BAG varlığı için prevelans %42.4 iken, BGT ve BAG birlikteliğinde bu oran %16.9 saptanmıştır <sup>(9)</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan son çalışmalarda yetişkin popülasyonda BAG'nin prevalansını % 26 ve BGT'nin prevalansını ise % 15 olarak gösterilmiştir <sup>(10)</sup>.

Türkiye'de yapılan en geniş kapsamlı çalışma olan 1997-1998 yıllarındaki 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nin (TURDEP-1) sonuçlarına göre tip 2 DM prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 olarak

belirtilmiştir .TURDEP 1 çalışması ile ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını ortaya koymaktadır<sup>(11)</sup>.

2010 yılında 26499 kişi ile yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise DM prevalansı %13.7, izole BAG'nin prevalansı %14.7, izole BGT'nin prevalansı %7,9 saptanmıştır<sup>(12)</sup>. TURDEP-2 verilerine göre 2030'lu yıllarda 470 milyondan fazla kişide prediyabet izleneceği tahmin edilmektedir <sup>(1)</sup>.

Yaşam boyu takip edilen prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde DM tanısı almaktadır. DM insidansı izole BGT için %4-6, izole BAG için %6-9 ve KGİ durumunda %15-19 olarak belirtilmiştir <sup>(1)</sup>.

Unvin ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, BGT veya BAG'ı olan kişilerin %60'ında 5 yıl içinde DM gelişebileceği ileri sürülmektedir<sup>(13)</sup>.

Prediyabet prevalansı dünyada bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir <sup>(14)</sup>. Evrensel Diyabet Federasyonunun verilerine göre Avrupa'da 60 milyonun üstünde BGT olgusu olduğu belirtilmesine rağmen BAG olguları ile ilgili veri ise bulunmamaktadır<sup>(11)</sup>.

Prediyabet sıklığındaki artışın başlıca nedenleri; Nüfus artışı, uzun yaşam ve değişen yaşam tarzı sonucu artan obezite ve fiziksel inaktivite olarak düşünülmektedir. Beslenme ve yaşam tarzındaki yanlışlıkların sonucu son yıllarda çocuklarda ve gençlerde de tip 2 DM prevalansı hızla artmaktadır.

BAG ve BGT görülme sıklığı özellikle yaş arttıkça artmaktadır<sup>(13)</sup>. BAG, BGT'ye göre daha genç popülasyonda saptanmaktadır<sup>(5)</sup>. BGT'nin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir <sup>(5)</sup>. BGT'nin prevalansı cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda daha sık görülmektedir <sup>(15)</sup>. BAG'nin prevalansı ise erkeklerde ve kadınlarda benzerdir<sup>(15)</sup>.

Prediyabet ve retinopati gelişimi konusunda veriler oldukça sınırlıdır. 'Diabetes Prevention Program' (DPP) çalışmasında BGT'li bireylerin %7.9 da, diyabetik hastaların %12.6'sında DR izlenmiştir <sup>(16)</sup>. Yakın zamanda yapılan retinopatinin değerlendirildiği 12 çalışmanın analizini içeren çalışmada 44623



hastanın verileri değerlendirilmiş ve total retinopati prevalansı %6.7, DM'ye özgü retinopati prevalansı %1.5 olarak saptanmıştır. Bilinen DM'si olan bireylerde diyabete özgü retinopati prevalansı %9.4, yeni tanı DM varlığında %1, BGT varlığında %0.1 ve BAG varlığında %0.1 olarak bulunmuştur <sup>(17)</sup>.

Çin'de yürütülen ve 3736 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcılar 75 gr OGTT sonucuna göre; Normal, bozulmuş glukoz regülasyonu (BGR) ve DM olarak 3 gruba bölünmüştür. DR prevalansı DM'li bireylerde %9.4 izlenirken BGR olan bireylerde %2.5 oranında izlenmiştir. BGR olan bireylerde hipertansiyon (odds oranı: 3.54, p=0.028) ve obezite (odds oranı: 3.53, p=0.028) varlığı DR ile, DM'li hastalarda retinopati hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir <sup>(18)</sup>.

### **2.2.3 Prediyabet Patogenezi**

Prediyabet, DM gelişimi açısından yüksek risk oluşturduğundan patogenezi büyük merak oluşturmıştır<sup>(19)</sup>. Normal konsantrasyondaki insülinin yeterli biyolojik yanıt oluşturmaması yani insülin direnci, DM ve dolayısıyla prediyabet gelişiminin en önemli nedenlerinden birisidir. DM gelişim riskinin belirlenmesi, riskli bireylerin taranması ve oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavilerin uygulanması açısından, insülin direncinin gelişim mekanizmalarının anlaşılması ve erken dönemde tespiti önemlidir <sup>(20)</sup>.

Sağlıklı karbonhidrat metabolizmasına sahip olan bireylerde insülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Kas ve yağ dokusu da dahil olmak üzere diğer periferik dokularda glukoz alımını, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci olan durumlarda; hepatik glukoneogenez artmakta, periferik dokularda bu direnç sebebiyle glukoz alımı azalmakta ve tüm bunların sonucu olarak kan glukoz seviyeleri artmaktadır<sup>(21)</sup>.

Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 DM ortaya çıkar<sup>(22)</sup>. Genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle insülin direnci

oluşabilir. DM tanısı olmamasına rağmen; DM yönünden aile öyküsü olanlarda, aile öyküsü olmayanlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon ve insülin direnci saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Çevresel faktörlerin en önemlisi çağımızda gittikçe artan obezitedir. Obezite ile ilişkili olan abdominal yağlanma, yağ dokusundan salınan adiponektin ve obezite hormonu olarak tanınan leptin insülin direnci ile ilişkilidir <sup>(24)</sup>. Ayrıca adipoz dokudan salınan adiposit kaynaklı tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) artışı da insülin direnci nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir <sup>(25)</sup>. İnsülin direnci ile ilişkili diğer önemli faktörlerde sedanter yaşam ve ileri yaşlıdır<sup>(21)</sup>.

Hiperglisemi düzeyini belirleyen asıl faktör pankreas beta hücresinin yeterliliğidir. Eğer beta hücresinde defekt yoksa periferik insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılabilecek ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Lipotoksisite ve glukotoksisite ile beta hücrelerinde bozulmanın başlaması ile insülin düzeyindeki düzensizlik ve yetersizliğe bağlı olarak glukoz intoleransı gelişecektir. İnsülin direnci, Tip 2 DM'de beta hücre düzeyinde insülin sekresyonunun bozulmasına katkıda bulunmaktadır <sup>(26-27)</sup>.

Prediyalette insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu glukoz seviyesinde aşikar değişiklik izlenmeden başlamaktadır. Prediyabetin patogenezi üzerine ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda pankreas adacık hücrelerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonunda azalma izlenmiştir<sup>(28)</sup>. Bir prediyabetik durumdan DM'ye doğru ilerleyiş uzun yıllar boyunca yavaş yavaş oluşur. Bununla birlikte insülin sekresyon bozukluğu, insülin direnci, açlık ve post prandiyal plazma glukoz konsantrasyonlarındaki yavaş artışlarla karakterize edilir <sup>(29)</sup>.

BAG ve BGT insülin direnciyle ve insülin sekresyonunda bozukluklarla karakterize olmakla birlikte bu iki durum arasında bazı farklılıklar vardır. BAG'lı bireylerde erken faz insülin yanıtı azalmasına rağmen geç faz insülin yanıtı normaldir. Bu bireylerde normal iskelet kası insülin duyarlılığı varlığına rağmen hepatik insülin direnci mevcuttur. Bu iki durum izole BAG'da hepatik glukoz üretiminin aşırı derecede artmasına ve açlık kan glukoz düzeyinin yükselmesine neden olur <sup>(30)</sup>. BGT'li bireylerde ise asıl olarak geç faz insülin

yanıtında ileri derecede bozulma ile birlikte kas ve kısmen de karaciğer seviyesinde insülin direnci bulunmaktadır. Bu durum glukoz verilmesini takiben uzun süren hiperglisemiye neden olur. Postprandiyal hiperglisemi duyarlı bir göstergedir. KGİ olan bireylerde ise hem karaciğer hem de kas insülin direnci söz konusudur <sup>(30,31)</sup>.

Davies ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BAG'nin daha çok beta hücresi disfonksiyonu ile BGT'nin ise insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Açlık hiperglisemisi olan kişilerde insülin düzeyi düşük iken BGT olan hastalarda ikinci saatte artmış insülin düzeyleri saptanmıştır <sup>(32)</sup>. Abdul Ghani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAG, açlık hiperglisemisiyle sonuçlanan hepatik insülin direnciyle ilişkilendirilirken, BGT ise predominant olarak iskelet kası insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir <sup>(33)</sup>.

BAG ve BGT fizyopatolojisi için yapılmış, farklı sonuçları olan çalışmalar da vardır ; Botnia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BAG olan hastalarda BGT olanlara göre insülin direncinin daha yüksek olduğunu<sup>(34)</sup>, bunun aksine Weyer ve arkadaşlarının çalışmasında ise izole BAG olan kişilerde beta hücresi disfonksiyonu olduğu yani insülin salınımında defekt olduğu belirtilmiştir<sup>(35)</sup>.

#### **2.2.4 Risk Faktörleri**

Prediyabetik hastaların DM gelişimi açısından en az yılda bir kez izlenmesi önerilmektedir <sup>(36)</sup>. DM yönünden riskli bireylerin tanınması ve oluşabilecek komplikasyonları engelleyici tedavinin uygulanması açısından erken dönemde prediyabetin tespiti önemlidir.

Prediyabet için 45 yaşın üzeri olmak ve obesite (vücut kitle indeksi (VKİ $\geq$ 25) tek başına yüksek risk faktörleridir. Ayrıca VKİ 25'in üzerinde olan aşağıdaki risk faktörlerinden birine veya daha fazlasına sahip olan kişiler riskli grup olarak değerlendirilmektedir.

- Ailede diyabet öyküsü
- Düşük fiziksel aktivite

- Etnik köken
- Gestasyonel diyabet öyküsü
- Kan basıncı (>140/90mmHg)
- Sigara ve alkol kullanımı
- Sedanter yaşam
- Yüksek stresli iş
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Vasküler hastalık öyküsü
- Tirotoksikoz, Cushing sendromu gibi endokrin nedenler

Bu risk faktörlerinin büyük kısmı düzeltilebilir çevresel faktörlerdir. Bu sebeple prediyabet açısından riskli grup iyi tanınmalıdır. Prediyabet hastaları bu konuda bilinçlendirilerek, yakın kontrol ile yaşam tarzlarında gerekli önlemlerin alınması ve değiştirilmesi sağlanmalıdır.

## **2.2.5 Tanı Konulması**

### **2.2.5.1 OGTT'ye Hazırlık**

OGTT hazırlığı aşamasında dikkat edilmesi gereken kurallar<sup>(37)</sup>:

- ✓ Test uygulanmadan en az 3 gün öncesinden itibaren, yeterli miktarda ( $\geq 150$  g/gün) karbonhidrat içeren diyet programına alınmalı
- ✓ Testten önceki akşam 30-50 gram karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- ✓ Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalıdır.
- ✓ Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, infeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.

- ✓ Gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromasitoma gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır.
- ✓ Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, difenilhidantoin, tiroksin, nikotinik asit, psikotrop ajanlar ve beta bloker gibi ilaçların kullanılması durumunda testten en az bir hafta önce ilaçlar kesilmelidir.

### 2.2.5.2 OGTT Yapılması

OGTT testinin yapılmasında dikkat edilmesi gereken kurallar<sup>(37)</sup>:

- Açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıç anı olarak kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonra kan örneği alınır.
- Test sırasında sigara içilmesine, su dışında yiyecek ya da içecek alımına izin verilmez.

### 2.2.6 Prediyabet Tedavisi

Prediyabetin tanındığı evreden itibaren yaşam tarzı değişikliği, medikal tedavi gibi önlemlerin diyabet gelişimini %25–58 oranında önlediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir <sup>(38,39,40,41)</sup>. Prediyabetin erken tanı ve tedavisi polinöropati, retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların da gelişiminin önlenmesi ve yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle prediyabet evresinde hastaların tanınması ve glisemik kontrolün sağlanması önemlidir.

Prediyabet tedavisi <sup>(38,39,40,41,42)</sup>:

#### 1) Yaşam tarzı değişiklikleri

- Kilo verme
- Diyet ile yağ alımı ve sature yağ asiti alımının azaltılması
- Lifli gıda alımının artırılması

- Egzersiz

## 2) Medikal tedavileri

- Metformin
- Akarboz
- Orlistat ve diğer

## 2.3 DİYABETİK RETİNOPATİ

### 2.3.1 Diyabetik Retinopati Tanımı

Diyabetin gözdeki etkisi DR'nin ilk defa 1855 yılında Jaeger tarafından tanımlanması ile başlamaktadır <sup>(43)</sup>. DR, kontrolsüz hiperglisemi ya da insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutulduğu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir<sup>(2)</sup>.

DM'li hastalarda görme kaybına yol açan DR, DM'nin en sık görülen, mikrovasküler komplikasyondur. DR sürecinin herhangi bir aşamasında diyabet hastalarında maküla bölgesindeki kalınlaşmayla karakterize diyabetik maküla ödemi (DMÖ) de gelişebilir. DMÖ, geçirgenliği artmış dilate kapillerler ve mikro-anevrizmalardan kaynaklanan sızıntılar ile kan retina bariyerinin bozulması sonucu ortaya çıkar. DR'nin ve DMÖ'nün kontrolü, erken teşhisine ve kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolüne bağlıdır.

### 2.3.2 Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi

DR; 20-74 yaşları arasındaki bireylerde önlenemez ve/veya tedavi edilebilir yeni körlük sebepleri arasında ilk sırada bulunmaktadır <sup>(44)</sup>. Genel popülasyona göre körlük riski 25 kat daha fazladır. Dünya nüfusunun resmi olarak % 1,5–2'sinde DM vardır. Türkiye' de tahmini rakam 2 milyon kişidir. Bu nüfusun % 25'inde herhangi bir seviyede DR mevcuttur <sup>(45)</sup>.

DR gelişiminde hastalığın süresi öncelikli kriterdir. İnsüline bağımlı olmayan DM'li hastalarda DR insidansı 11–12 yılda % 23, 16 ve üstü yılda % 60, ve 16 ve üzeri yılda proliferatif diyabetik retinopati (PDR) insidansı % 3 bulunmuştur (46,47).

DR'de körlük nedeni genelde, çözilemeyen vitreus içi kanaması, traksiyonel retina dekolmanı veya DMÖ'dür. 10 yıllık oran % 20 iken 25 yıllık diyabetlide % 85'e yükselmektedir (48).

Colagiuri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada retinopati prevalansı yeni tanı DM varlığında %1, BGT varlığında %0.1 ve BAG varlığında %0.1 olarak bulunmuştur(17).

### 2.3.3 Diyabetik Retinopati Risk Faktörleri

- Diyabetin süresi: Diyabete ait tüm komplikasyonların gelişiminde, diyabetin süresinin en önemli risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik hiperglisemi, DR oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden biridir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışma Grubu'nun sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Wincunsin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin bağımlı diyabetiklerde otuz yaşından önce diyabet tanısı konan hastalarda 10 yıl içinde DR gelişme insidansı %73,7 iken, bu oran 20 yıl sonrasında ise %97'ye yükselmektedir (49,50). Tip II DM'li hastalarda, diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda nadiren DR'ye ait bulgular saptanır. 5 - 10 yıl arasında % 27, 10 yıldan fazla diyabetiklerde % 71- 90 oranında DR görülür. 20-30 yıl arasında insidans % 95' e çıkar ve bunların % 30- 50' si PDR'dir (46,47,51).
- Kan basıncı: Kan basıncı orbital damarlarda otonomik disregülasyona sebep olarak DR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (52). Önerilen kan basıncı düzeyi 130/85 mmHg'nin altıdır (53-54-55).
- Diyabetin iyi metabolik kontrolü: DM'li bireylerde mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışını geciktirmek için iyi bir metabolik kontrol şarttır.

- Gebelik: Pregestasyonel diyabet varlığı DR gelişme olasılığını veya var olan DR'nin progresyonunu arttırmaktadır <sup>(56)</sup>.
- Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati ile DR arasında birbirini tetikleyen bir ilişki bulunmaktadır <sup>(57)</sup>. Nefropatisi bulunan DM'lu bireylerin 5 yıl içerisinde yaklaşık yarısında, 12 yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir <sup>(58)</sup>. Diyabetik nefropati varlığı DR'nin progresyonunun habercisi olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir <sup>(59)</sup>.
- Dislipidemi: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ve Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy Study (WESDR) arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda insülin kullanan DM'lu bireylerde kolesterol düzeyindeki artış ile sert eksudanın sıklığında ve DR'nin ciddiyetinde artış gösterilmiştir
- Sigara: Sigara, kan şekeri düzeyini etkilemektedir <sup>(60)</sup>. Yapılan çalışmalarda glukoz tolerans testi normal olan bireylerde sigara içmenin insülin direncine neden olan retinol bağlayıcı protein 4'ü arttırdığını tesbit etmiştir <sup>(61-62)</sup>. Bazı çalışmalarda sigara içen toplumda %10 oranında DR görüldüğünü, bazıları ise sigara DR ilişkisinin çok kesin olmadığını bildirmiştir <sup>(63-64-65)</sup>.
- Alkol: Howard ve arkadaşları günde üç kadehten fazla alkol tüketiminin DR riskini artırdığını bildirmişlerdir <sup>(66)</sup>.
- Puberte: İnsülin-like growth factor (IGF) yüksekliği DR gelişimini hızlandırır.
- Genetik faktörler: HLA-DR4 varlığında DR riski artmakta <sup>(67)</sup>.
- Cinsiyet: Bazı küçük popülasyonlu çalışmalarda kadın ya da erkek lehine küçük farklılıklar bildirilmesine rağmen, retinopati sıklığı ve seyri üzerinde cinsiyetin rolü olduğu düşünülmemektedir.
- Travma ve enflamatuar hastalıklar nedeniyle geniş korioretinal skarlaşması olan hastalarda, DR prevalansı ve şiddetinin az olduğu saptanmıştır. Bu olayın nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, retinal metabolik ihtiyaçların, özellikle de oksijen ihtiyacının azalması sonucu



vazoproliferatif faktör salınımının azalması en çok taraftar bulan hipotezdir<sup>(68)</sup>.

#### **2.3.4 Diyabetik Retinopatinin Patogenezi**

Mikrovasküler damarlarda oklüzyona bağlı olarak retina iskemisi, retinada hipoksi ve sonuçta arteriovenöz şantlar, intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) ve retinadaki iskemik hipoksik dokudan salınan vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) bağlı retinada ve optik diskte neovaskülarizasyonlar görülebilir. Mikrovasküler damarlardaki sızıntıya bağlı olarak lokalize, diffüz retina ödemi görülebilir.

DR, retinanın küçük damarları, arterioller, kapillerleri ve venülleri tutan bir mikroanjiopatidir<sup>(69)</sup>. DR patogenezinde çok çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuş olup, majör mekanizma uzun süreli hiperglisemiye bağlı toksistedir. DR'nin kan-retina bariyerinde bir parçalanmaya sebep olan artmış kan glukozu yoluyla vasküler bir etiyojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu bozulma retinada iskemiye yol açar. Hipergliseminin oksidatif stresi artırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi olaylara yol açtığı ve bunların da retinada hasara yol açarak DR'ye neden olduğu saptanmıştır. Vasküler permabilite artışı ve mikrovasküler oklüzyon temel patolojilerdir. Vasküler permabilite artışı lokal/diffüz ödeme, mikrovasküler oklüzyon ise retinel iskemiye ve ileri dönemlerde neovaskülarizasyona yol açar. Bu bulguların yaygınlığı hastalığın evresini belirler<sup>(70)</sup>.

Mikrovasküler kontraktıl (perisit) hücrelerin kaybı, DR'nin en erken gözlenen spesifik bulgularındandır ve mikroanevrizmalara yol açar<sup>(71,72)</sup>. Mikroanevrizmalar, retinal damar yapılarındaki tüm hücresel elemanların kaybı sonucu aselüler damar oluşumu neticesi ortaya çıkar. Bu bulgular, background retinopati olarak adlandırılır. Daha sonra, kapiller kan akımının olmadığı ve iskemi gelişen alanların kenarlarında anormal dilate kapillerlerin görülmesiyle karakterize non proliferatif evre meydana gelir. Non proliferatif retinopatinin şiddeti zamanla artar ve önce pre-proliferatif ve sonra proliferatif evreye geçilir. Proliferatif retinopatinin göstergesi retinal iskemi ve hipoksi sonucu gelişen

neovaskülarizasyondur. Oluşan bu yeni retina damarları hayli frajil ve vitreusa doğru büyüme eğilimindedir. İleri dönem komplikasyonlarından olan retinada fibröz proliferasyon ve vitreusda skar oluşumu, traksiyonel retina dekolmanına ve nihayetinde körlüğe yol açar <sup>(73,74)</sup>.

Çeşitli çalışmalarda hipergliseminin oksidatif stresi artırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi olaylara yol açtığı ve bunların da retinada hasara yol açarak DR'ye neden olduğu saptanmıştır <sup>(75,76)</sup>.

Bugünkü bilgiler ışığında sürecin oluşumunda rol oynayan temel metabolik yollar ve faktörler <sup>(70,76,77)</sup> ;

- Polyol yolu
- İlerlemiş glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumu
- Oksidatif stres
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Vasküler Endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
- İnflamasyon
- Renin anjiyotensin sistemi
- Büyüme Hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü olarak özetlenebilir.

#### **2.3.4.1 Polyol yolu (sorbitol yolu):**

İntraselüler glukoz konsantrasyonu hiperglisemik düzeye ulaştığında polyol yolağı aktive olur. Aldoz redüktaz enzimi ile glukozu sorbitole (glukozun alkol şekli), galaktozu galaktitole çevirir. Bir polyol olan sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür <sup>(78)</sup>. Sorbitoldeki artış ve myoinositoldeki azalmanın sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>(79)</sup>.

Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek, fruktoza dönüşüm engellenir. Bunun sonucunda sorbitol birikimi daha da artar ve kısır döngü, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla, yaygın vasküler disfonksiyonla sonuçlanır <sup>(80,81)</sup>.

Bu şekilde hücre içinde biriken sorbitol ilk olarak lenste şişme ve opasiteye bağlı diyabetik katarakt gelişiminden, daha sonrada kan damarlarında perisit hücrelerinde hasara bağlı mikroanevrizma gelişiminden sorumlu tutulmuştur<sup>(82,83)</sup>.

DR'li olgularda sinir lifi, ganglion ve Müller hücrelerinde aldoz redüktaz proteininin ve çeşitli dokularda sorbitolün arttığı gösterilmiştir <sup>(84-85)</sup>. Sorbitol, hiperozmolariteye yol açarak retina endotel hücreleri ve perisitlere osmotik hasar vermektedir <sup>(86)</sup>.

Aldoz redüktaz, retinal perisitler ve schwann hücrelerinde de yüksek konsantrasyonda bulunduğu için, bazı araştırmacılar DR ve nöropatinin aldoz redüktaz aracılı hasardan kaynaklandığını ileri sürmektedirler <sup>(70,87)</sup>.

#### **2.3.4.2 İlerlemiş glikozilasyon son ürünleri (AGE) oluşumu**

Diyabette uzun süreli hiperglisemi non enzimatik kondansasyon reaksiyonu (Millard reaksiyonu) ile glukoz ve protein amino grupları arasınada komplike çapraz bağların oluşumuna yol açar. Ketamin ve amodori ürünleri adını verdiğimiz proteinler, bir dizi reaksiyona uğrayarak ileri glikozilasyon ürünleri denilen AGE (Advanced Glycosylation Endproducts)' lerin ortaya çıkmasına neden olur. AGE ürünleri proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını bozarlar <sup>(71,88)</sup>.

Oluşan anormal fonksiyona sahip glikozilasyon son ürünlerinin birikimiyle DM'lu bireylerde bazal membranda diffüz kalınlaşma, serbest radikal oluşumunda artış, perisit sayısında azalma, kan retina bariyerinin yapısında bozulma ve damar geçirgenliğinde artış meydana gelir. DR'de mikrovasküler sızıntının, mikroanevrizmaların oluşumunun ve retina ödeminin bu mekanizma ile oluştuğu bildirilmiştir <sup>(53,89,90)</sup>. Vasküler endotel hücrelerindeki AGE, VEGF ekspresyonunu değiştirebilir, interlökin 1(IL-1) ve TNF üretimini arttırabilir <sup>(71,88)</sup>.

### 2.3.4.3 Oksidatif stres

DR'de retinada oksidatif stres (ROS) kaynakları tam olarak belli değildir ancak diyabetik durumda yüksek glukozun glikolitik yolağa akımı arttırması sonucu sitozolik NADH artışı, dokuda laktat/piruvat oranının artışı ve trikarboksilik asit siklusuna akışın artışı sonucu mitokondrilere elektron seli nedeniyle ROS düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür <sup>(91,92)</sup>.

Normal şartlar altında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi çeşitli endojen enzim sistemleri hücre ve dokuları oksidatif stresten korumaktadır <sup>(93,94)</sup>. Çeşitli çalışmalarda SOD ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin deneysel ve klinik diyabette azaldığı gösterilmiştir <sup>(93,95)</sup>.

Bu yol ile oluşan serbest radikaller endotel disfonksiyonuna ve nitrik oksit inaktivasyonu yolu ile de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına yol açarlar <sup>(96,97)</sup>.

Oksidatif stres, ROS üretimine neden olan yolağın aktivasyonunun yanı sıra aldoz redüktaz ve protein kinaz C (PKC) gibi diğer metabolik yolakların da aktivasyonuna, ve AGE ve VEGF prodüksiyonuna neden olur <sup>(71,98)</sup>. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olurlar. Proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonları, artmış serbest radikal hassasiyeti ile birleşince protein davranışlarında farklılıklar oluşmaktadır. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelmektedir. Bu durumda mikrotromboz oluşumlarına neden olmaktadır <sup>(99)</sup>.

### 2.3.4.4 Protein Kinaz C Aktivasyonu

Hiperglisemi, diaçilgliserol düzeylerini arttırarak retinada hücresele PKC aktivasyonuna yol açar. PKC'nin ciddi hücresele fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, hormonlar ve nörotransmitterlerin sinyal iletiminde önemli rol oynayan bir izoenzimdir. Yüksek glukoz düzeyleri endotel hücrelerinde PKC aktivitesini arttırarak hücrelerin albumine geçirgenliğinin artmasına, matriks proteinlerinin sentezinin ve vazodilatör prostaglandinlerin artmasına neden

olmaktadır. PKC aktivasyonu, vasküler permeabilite, kontraktilite, hücresel proliferasyon, bazal membran sentezi, intraselüler sinyalizasyonun bozulmasına neden olur. Hormon ve sitokinlere cevabı düzenler. Artmış PKC seviyeleri ise vasküler hücre disfonksiyonlarına neden olmaktadır (77,100,101,102,103). Retinal kan akımı artar, bazal membran kalınlaşır, vasküler geçirgenlik, apoptozis, anjiyogenez, lökosit adezyonu ve sitokin aktivasyonu artar (104,105).

#### **2.3.4.5 Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)**

Neovaskülarizasyon oluşumunda rol alan temel faktör retina damarları ve VEGF'dir (106). VEGF; Vasküler endotel hücreleri, perisitler ve pigment epitelyum hücrelerinden salınır. VEGF endotel proliferasyonu, vasküler geçirgenlik artışı (ödem) yol açar (107,108,109,110).

VEGF okkludin ekspresyonunu azaltarak endotel sıkı bağlantılara hasar verir. Klinik çalışmalar diyabetli olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, retinopatisi olan diyabetiklerin aköz ve vitreus VEGF seviyelerinin arttığını göstermiştir (108,111).

#### **2.3.4.6 Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS)**

Hipertansiyon, DR'de mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı kontrolünde RAS son yıllarda önem kazanmıştır. Renin anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e, anjiyotensin dönüştürücü enzim de anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye çevirmektedir. Anjiyotensin II damar endotel hücrelerinde VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyararak DR patogenezinde yer almaktadır (76,112).

#### **2.3.4.7 İnflamasyon**

DR'de inflamasyonun karakteristiği olan pek çok moleküler ve fonksiyonel değişiklik gösterilmiştir (113). Parainflamatuar cevap, anormal

lökosit-endotel etkileşimi ve retinal mikrovasküler hasar DR'deki başlıca değişikliklerdir <sup>(114)</sup>.

Günümüzde DR'nin düşük dereceli bir inflamasyonun bulgusu olduğu yönünde çok sayıda kanıt vardır. Bu inflamasyon nedeniyle açığa çıkan sitokinlerin ve lökositlerin retinaya hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir <sup>(76)</sup>. Lökosit birikimi hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM 1) ve CD-18 gibi sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Erken evre DR'de artmış retinal ICAM-1 ve nötrofilik integrin ekspresyonu gözlenmiş ve VEGF'in, retinal ICAM-1 ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır <sup>(115)</sup>. Proliferatif DR olgularının vitreus örneklerinde ICAM 1, VCAM 1, E selektin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış saptanması DR patogenezinde inflamasyonun yerini göstermektedir <sup>(76,116,117)</sup>.

#### **2.3.4.8 Büyüme Hormonu, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)**

Bu iki hormon retina endotelindeki öncü hücrelerin fonksiyonlarını etkilerler. Retinal hipoksiye cevap olarak anjiyogeneziste rol oynarlar. IGF-1, kan retina bariyerini bozarak geçirgenliği artırabilir. Bazı diyabetik olgularda cerrahi hipofizektomi sonrasında DR'de düzelme saptanmıştır<sup>(118)</sup>.

Somatostatinin antianjiyojenik ve retina için nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Küçük randomize, kontrollü çalışmalarda subkutan okreotidin DR ilerlemesini yavaşlattığı, lazer fotokoagülasyon tedavi ihtiyacını ve vitreus hemoraji insidansını azalttığı görülmüştür <sup>(76,119)</sup>.

#### **2.3.4.9 Nöronal Değişiklikler**

DR patogenezinde vasküler patolojilerle birlikte, nöronal değişiklikler de rol oynadığı düşünülmektedir <sup>(120,121)</sup>. Yapılan bir deneysel çalışmada retinada klinik bulguların ortaya çıkmadan önce hipergliseminin öncelikle retina ganglion hücrelerinde ve Müller hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada iç pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka ve ganglion

hücre tabakasında apoptozis gösterilerek nörodejenerasyonun DR' nin önemli bir komponenti olduğu vurgulanmıştır <sup>(122)</sup>.

İç retina nöronlarının ve uzantılarının kaybı, Müller hücre ve astrositlerin disfonksiyonu, mikroglia aktivasyonu ve pigment epitel dejenerasyonu diyabetin vasküler hasar dışında yol açtığı başlıca değişikliklerdir.

Diyabetteki nörodejeneratif değişiklikleri fundus muayenesi ile tanımak zordur. Retinadaki fonksiyonel değişiklikler vasküler patolojiden çok önce ortaya çıkar ancak klinik değerlendirme zor olduğu için diyabetin nöral retinaya direkt etkisi elektroretinografi (ERG), kontrast duyarlılık, renk görme ve kısa dalga otomatize perimetri (SWAP) ,VEP gibi yöntemler ile değerlendirilebilir. Nörodejenerasyonun patofizyolojisi ise diyabetin hücre dışı glutamati arttırmasının nörotoksisite ve apoptozis ile sonuçlanması ile açıklanmaktadır. Nöron ve glial hücrelerden açığa çıkan histamin ve VEGF gibi faktörlerin kapiller sıkı bağlantılar üzerindeki etkileriyle vasküler hastalığın başladığı öne sürülmektedir. Diyabetik farelerde intraoküler beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ile nörodejenerasyonun azaltılabileceği saptanmıştır <sup>(123,124)</sup>.

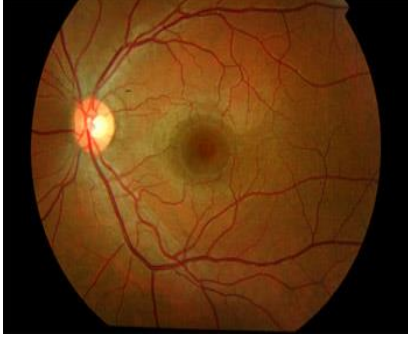
### **2.3.5 Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması**

DR'nin sınıflandırılması, takip ve uygun tedavi yönteminin sekli ve zamanlaması, Diabetic Rethinopathy Study (DRS), ETDRS, Diabetic Rethinopathy Vitrectomy Study (DRVS) çalışmaları ile büyük oranda aydınlatılmıştır <sup>(125)</sup>.

Bugün için klinik olarak kullanımı daha kolay olan son sınıflandırma 2003 yılında oluşturulan 'Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Makula Ödemi Ağırlığı Ölçeğidir'<sup>(126)</sup>.

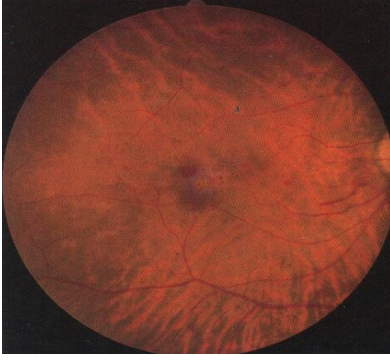
Bu sınıflandırmaya göre:

1. Diyabetik retinopati yok



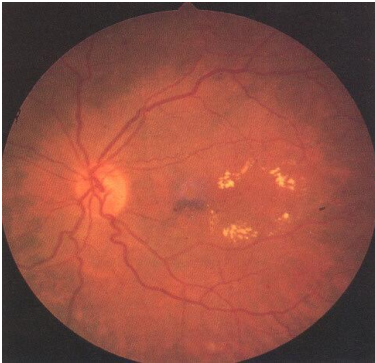
*Şekil 1 : Normal göz dibi bakışı görünümü*

2. Hafif dereceli Nonproliferatif DR (NPDR)



*Şekil 2: Hafif nonproliferatif diyabetik retinopati, retinal hemorajiler*

3. Orta dereceli Nonproliferatif DR



*Şekil 3: Orta derecede NPDR; retinada leke tarzında hemorajiler, makulada halka oluşturmuş sert eksudasyonlar ve makula ödemi.*



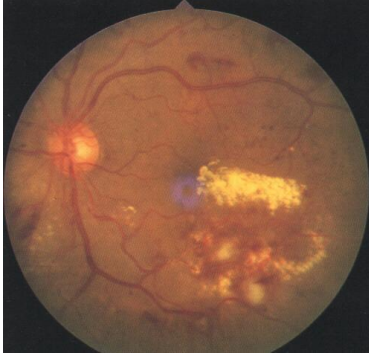
#### 4. Ağır Dereceli Nonproliferatif DR



*Şekil 4: Ağır NPDR; intraretinal hemorajiler, yumuşak eksüdalar, venöz boncuklanma ve IRMA.*

#### 5. Proliferatif DR

- Hafif PDR



*Şekil 5: Hafif PDR: Retinal neovaskularizasyonlar, sert eksudalar, preretinal hemoraji*

- Yüksek riskli PDR



*Şekil 6: Yüksek riskli PDR: Retinal çekintilere neden olan fibrovasküler bantlar ve retinal hemorajiler.*

Diyabetik maküler ödem NPDR ya da PDR ile beraber bulunabilir.

### **2.3.6 Diyabetik Retinopatili Hastaya Klinik Yaklaşım**

#### **Diyabetik Retinopatide Semptom Sorgulama**

DR tamamen ağrısız olmakla birlikte genellikle ani körlüğe neden olur. DR'nin belirtileri arasında küçük benekler, çizgiler, bulanık görme, dalgalı görme, gece iyi görememe, renk görüşünde bozulma ve parlak ya da loş ışığa uyum sağlamakta güçlük çekme sayılabilir.

DR genellikle her iki gözü de etkiler. Dikkatli diyabet yönetimi görme kaybını engellemenin en iyi yoludur. Çünkü DR'nin erken evrelerde fark edilmesi çok önemlidir.

#### **Diyabetik Retinopatide Tanı**

Rutin göz muayenesi :

- Görme keskinliği değerlendirmesi
- Biyomikroskopik muayene
- Göz içi basınçları ölçümü
- Pupilla dilatasyonu sonrası göz dibi incelemesi (oftalmoskop) ile yapılmaktadır. Bunun yanında ek yardımcı tanı yöntemleride vardır.
- Fundus Flöresein Anjiyografisi (FFA)
- Optik Koherens Tomografi (OKT)
- Retina Kalınlık Analizörü (RTA)
- Vizüel evoked potansiyel (VEP)

Fundus Fotoğraflama Oftalmoskopi iki türlü yapılabilir; Direkt ve indirekt oftalmoskopi şeklinde olabilir.

Direkt oftalmoskopi lezyonların saptanması için yararlıdır. Yüksek büyütme bir görüntü sağlamasına rağmen stereoskopik görüntü elde edilemediğinden en ideal yöntem biyomikroskopik indirekt oftalmoskopidir. Biyomikroskopik indirekt oftalmoskopi fundus kontakt lensleri ile (Goldman, Hruby Lensi) veya 60 D, 78 D, 90 D asferik lenslerle yapılabilir. Pupilla

dilatasyonu yapılarak yapılan göz dibi muayenesi diyabetik retinopati taramasındaki duyarlılığı %50 oranında arttırdığı saptanmıştır<sup>(127)</sup>.

En erken lezyon mikroanevrizmalardır (MA). Bunlar perisit kaybı ve damar yapısındaki diğer değişikliklere bağlı olarak damar çeperinin zayıflaması sonucu oluşur. Birkaç taneden başlayarak çok sayıda görülebilirler. Erken dönemde tek gözde başlayabilen bu lezyonlar zamanla sayıca artarak iki gözü de etkiler. DR sürecinde venöz dilatasyonla beraber retina kan engelinin bozulmasıyla retina kanamaları, protein ve lipidlerin sızmaları sonucunda oluşan sert eksüda kümeleri ve retinal ödem gelişir. Atılmış pamuk manzarası gösteren yumuşak eksüdalar prekapiller arteriol tıkanmasına bağlı olarak kapiller yapının beslediği iskemik retina alanlarında ortaya çıkar. Retina damarlarında ilerleyici hasar farklı görünümde venöz anomalilerine ve budanmış damar görünümünde tıkanıklıklara neden olur. Retina iskemisinin artmasına bağlı olarak vazojenik unsurların devreye girmesiyle öncelikle kollateral görünümünde IRMA, zamanla iskeminin yayılması sonucunda sağlıklı retina alanları ile iskemik alan hattında retinada ve/veya optik disk alanında neovaskülarizasyonlar gelişir. Neovasküler yapının kırılğan yapısı nedeniyle en ufak bir uyarıda önce retina önü ve/veya jel içi kanamalar oluşur. Daha sonraki süreçte retina ön katmanlarından vitreye uzanan fibroblast çoğalması ile beraber fibrovasküler yapılar tabloya eklenir<sup>(128,129)</sup>.

Yıllar boyu altın standart olarak kabul edilen DR'de lazer tedavi endikasyonu oftalmoskopik muayene verilerine göre konmaktadır. ETDRS protokolüne göre DR evre tayini ve klinik olarak anlamlı diyabetik makula ödemi (KAMÖ) tanımı stereoskopik detaylı fundus incelenmesi sonuçlarına göre değerlendirilmekte ve lazer tedavi kriterleri belirlenmektedir<sup>(130)</sup>.

### Fundus Flöresein Anjiografisi

DR tanısı, tedavi planlaması ve takibinde klinikte en çok kullanılan yardımcı tanı yöntemi olan FFA oldukça yararlı bilgiler verir. DR'de oftalmoskopide belirlenen lezyonların incelenmesinde, periferik retina dahil tüm retina alanlarının gözlenmesinde ve özellikle damarsal yapıdaki fizyolojik

etkilenmenin değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır. Normal retinal damarlar flöresein moleküllerinin ekstravasküler alana geçisine izin vermezken, flöresein kaçaklarının görüldüğü alanlar anormal vasküler permeabilite olduğunu gösterir. FFA tedavi planlaması içinde yardımcı olup geç fazlarda çekilen görüntülerle retina kalınlığı ile kaçakların seviyesi ve lokalizasyonunu tahmin etmede faydalıdır. Oftalmoskopide retinopatisi olmayan veya fundus fotoğraflamasında herhangi bir retinal lezyonu olmayan hastalarda FFA ile erken retinopati varlığı gösterilmiştir <sup>(131)</sup>.

#### Optik Koherens Tomografi;

DR'de ve özellikle diyabetik makülopatinin tanımlanması ve tedavisinin planlanması ile takibinde çok yararlı noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Retina yapılarından yansıyan ışığı yakalayıp ışık mikroskopundaki histolojik kesitler ile karşılaştırılabilen retinanın yatay kesitlerini oluşturur. OCT; Maküla ödemi değerlendirmesinde etkili kalitatif ve kantitatif bir yöntem olup, maküler kalınlığın erken dönemdeki artışı, tedavi sonrası maküler ödemin progresyon veya regresyonu takibinde önemlidir <sup>(132)</sup>. Retinanın fovea ve fovea çevresindeki nöronların sayısında azalma olup olmadığı retinal ganglion hücre sayılarının değerlendirilmesi, retinal lif kalınlığının değerlendirilmesi ve koroidal kalınlığın değerlendirilmesinde önemlidir.

#### Retina kalınlık analizörü;

Retina yüzeyine oblik bir açıyla laser sliti gönderir ve vitreoretinal, korioretinal yüzeyden yansımaları değerlendirerek retina kalınlığı hakkında bilgi verir. Maküler ödemde duyarlılığının %69- 100 arasında olduğu gösterilmiştir.

#### Vizüel Evoked Potansiyel;

DM'li hastalarda görsel sistemin farklı düzeylerindeki erken vizüel değişiklikleri saptamada faydalı bir elektrofizyolojik yöntemdir. Diyabetik retinanın ganglion hücrelerinin fonksiyonel durumunu objektif yöntemle değerlendirir.

DM'de VEP'in önemi, diyabette periferik sinir sistemi tutulumunu gösteren eski çalışmalarda belgelendirilmiştir. Ancak diyabette santral sinir sistemi tutulumu hakkında çok fazla şey bilinmemektedir. Santral görme yollarındaki bozuklukları değerlendirmek için VEP kullanılabilir.

## 2.4 VİZÜEL EVOKED POTANSİYELLER

### 2.4.1 Tanım

Uyarılmış potansiyeller; Dışarıdan verilen bir ışık, ses veya elektrik uyarımına karşı beynin elektriksel olarak yazdırılabilen bir yanıtıdır <sup>(133)</sup>. Zararsız bir yöntemdir. Elektroensefalografinin (EEG) duyuşal uyarılar serisi boyunca kaydedilmesi, bilgisayar yardımıyla uyarı öncesi ve sonrası EEG dilimlerinin sayısal olarak örnekleme ve örnekleme verilerin uyarı anı ile kilitli olarak ortalamalarının alınması esasına dayanmaktadır. Bu potansiyellerin kayıtlanması, sinir sistemindeki normal veya patolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır.

Uyarılmış potansiyeller üç şekilde uygulanabilir;

- Vizüel evoked potansiyeller (VEP)
- Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP- brainstem auditory evoked potentials)
- Somatosensory uyarılmış potansiyeller (SSEP- somatosensory evoked potentials).

VEP'ler, vizüel korteksteki elektroensefalografik aktiviteden alınan ve korteksin üzerinde uzanan skalpadan kaydedilen vizüel olarak uyarılmış elektrofizyolojik sinyallerdir. Vizüel korteks primer olarak santral görme alanı tarafından aktive edildiği için VEP'ler santral görmenin göz, retina, optik sinir, optik radyasyonlar ve oksipital korteksi içeren görme yollarının herhangi bir düzeyindeki fonksiyonel bütünlüğüne bağımlıdır. VEP, görsel sistemin işlevleri hakkında önemli bilgiler veren kullanışlı bir tanı aracıdır. Non-invaziv olarak kaydedilebilmesi ve milisaniyeler düzeyinde mükemmel bir zamansal çözünürlüğe sahip olması ile görme yollarındaki dinamik değişiklikleri yansıtır <sup>(134)</sup>. Kısacası VEP' in amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki

aktiviteyi de kapsayan yüksek afferent görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir <sup>(135)</sup>.

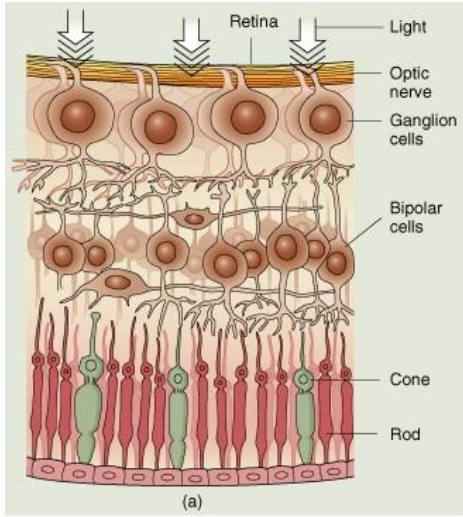
#### 2.4.2 Görme yolları

Retinanın fonksiyonu; Işık enerjisi şeklinde kendine sunulan bilgiyi, algılayarak beyine göndermektir. Işığı elektrokimyasal enerjiye çevirirken, retina karanlık ve aydınlık kontrast durumunun oluşturduğu bilgiyi, görsel beyinde anlamı olan nöral sinyallere çevirir. Retinanın ana fonksiyonel komponentleri fotoreseptörlerdir.

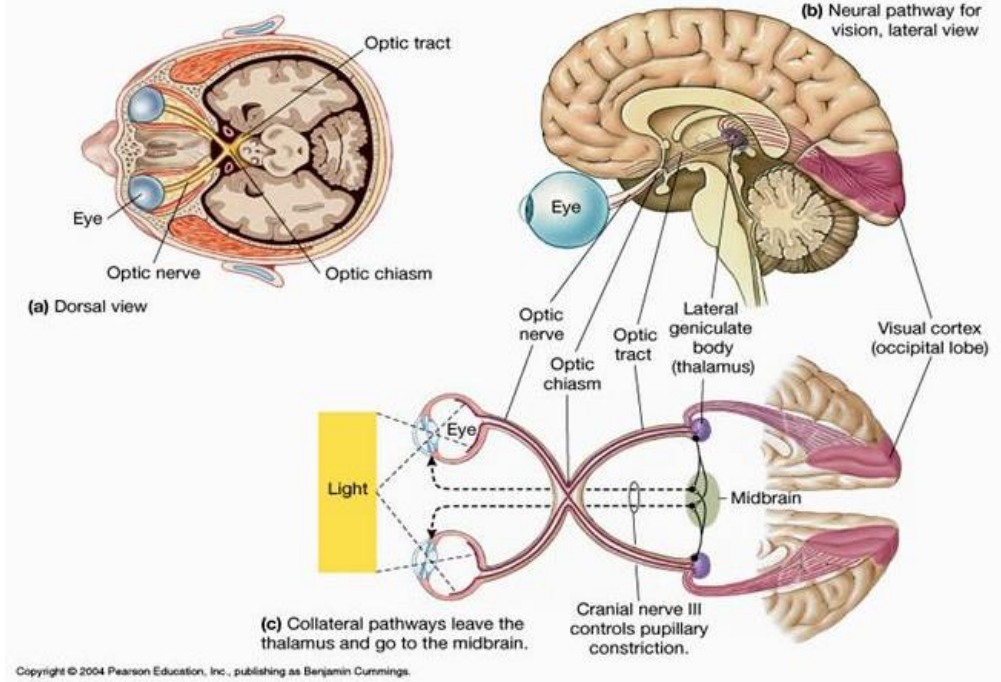
**Fotoreseptör hücreler:** Fotoreseptörler (rod ve koni hücreleri) üzerine düşen ışık enerjisi fotokimyasal reaksiyonla elektrik enerjisine çevrilir. Fotoreseptörler karanlıkta görmeden sorumlu rod ve aydınlıkta görmekten sorumlu koni isimli hücrelerden oluşmuşlardır. Retinada yaklaşık 120 milyon rod, 6 milyon koni hücresi bulunur. Koni hücreleri merkezi retinada bulunurlar. Işıklı ortamda keskin ve renkli görmeyi sağlarlar. Fovea bölgesinde sadece koni hücreleri bulunur. Perifere gittikçe koni hücrelerinin yoğunluğu azalır. Basil hücreleri periferik görmeden ve alacakaranlık ortamdaki görmeden sorumludurlar. Periferik retinada bulunurlar.(Şekil 7)

**Bipolar Hücreler:** Fotoreseptör hücreler bipolar hücrelerle sinaps yaparlar. Bipolar hücreler görme yollarının birinci nöronudurlar.(Şekil 7)

**Ganglion hücreleri:** Görme yollarının ikinci nöronudurlar (Şekil 7). Ganglion hücrelerinden çıkan sinir lifleri retina iç yüzeyine çıkarlar ve retina yüzeyine paralel seyrederek sinir lifleri tabakasını oluştururlar. Optik disk, ganglion hücrelerinin uzantılarından oluşur. Gözü optik sinir olarak terkeden sinir lifleri kiyazmaya ulaşırlar. Kiyazmada temporal retinadan gelen lifler çaprazlaşmadan geçerken nazal retinadan gelen lifler çaprazlaşarak optik traktusu oluştururlar. Optik traktus yolu ile lifler beyinde korpus genikülatum lateraleye geldiklerinde bir sinaps daha yaparlar. Korpus genikülatum lateralede (LGC) görme yollarının üçüncü nöronu bulunur.(Şekil 8)



Şekil 7: Retinada yer alan hücreler



Şekil 8: Görme yolları: Ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu optik sinirden başlayarak oksipital kortekse kadar uzanır

LGC'nin iki temel işlevi vardır:

1. Optik traktusun görsel bilgisini, optik radyasyo (genikülokalkarin traktus) yolu üzerinden primer görme korteksine iletmek.

## 2. Görsel bilgi sinyallerinin ne kadarının kortekse geçeceğini kontrol etmek (136,137).

Lateral genikülat gangliondan kalkan üçüncü nöronun lifleri optik radyasyoyu oluşturarak sitriyatal bölgeye (primer görme korteksi-Brodmann'ın 17. Alanı), peristriat (alan 18,19) ve midtemporal bölgelere iletilir. Aynı şekilde alan 19 ve midtemporal bölgeden de posterior paryetal bölgeye projeksiyonlar gönderilir. İleti bu şekilde yayıldığı için VEP, saçlı deride verteksten iniona kadar geniş bir alandan kayıt edilebilir (138,139,140,141). Yani görsel yollar sadece oksipital lobu aktive etmez temporal ve paryetal lobda da geniş bir alana yayılır. Bu bilgilere dayanarak referans elektrodu verteksin önüne aktif alandan uzağa yerleştirilmelidir (138,139,140,142).

### 2.4.3 VEP Kayıt Prosedürleri

VEP kaydı için belirli bir donanım gerekmektedir. Genel donanım için elektrotlar, stimülasyon, amplifikatör, filtre edici bir düzen, averaj bilgisayarı gereklidir.

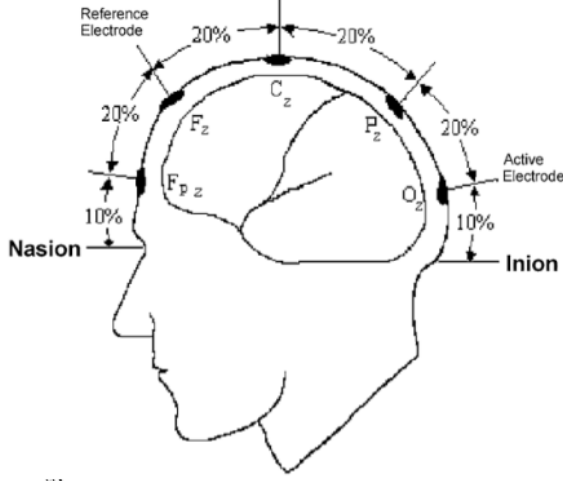
#### ➤ Elektrotlar

VEP'lerin kaydedilmesi için gümüş-gümüş klorür veya altın disk elektrotları gibi cilt elektrotları önerilmektedir. Cilt, alkol ile temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrot direncini düşürmek ve stabil bir elektriksel bağlantı sağlamak için uygun bir macun veya jel kullanılır. Elektrot empedansları 10 ve 100 hertz (Hz)'de ölçülen 5 kOm'un altında olmalı ve elektriksel girişimlerin önlenmesi için elektrot yerleri arasında %20'dan fazla fark olmamalıdır.

**Elektrot yerleştirilmesi;** Skalpa elektrotları, Uluslararası 10/20 sistemine<sup>(143)</sup> göre kafanın büyüklüğüyle orantılı bir şekilde kemik işaret noktalarına göre yerleştirilmelidir (Şekil:9). Anterior/posterior orta hat ölçümleri, verteks üzerinde inion ve nasion arasındaki mesafeye dayalıdır. Referans elektrot Fz'ye yerleştirilir. Aktif elektrot, protuberensia oksipitalisin 2-3 cm üzerine Oz'ye konur. Aktif elektrod nöral sinyalleri ve çevre parazitleri



toplar. İnaktif elektrot 10-20 EEG kayıt sistemine göre Cz noktasına konur. İnaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki elektrod arasındaki fark yalnızca oksipital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini yansıtır<sup>(144)</sup>.



Şekil 9: Skalpa elektrotların 10/20 elektrot sistemine göre yerleştirilmesi

### ➤ Stimulasyon

İki önemli standart VEP stimulasyon sınıfı vardır: Pattern ve Flaş

#### 1) Pattern stimulus

Standart patern stimulusu yüksek kontrastlı bir siyah-beyaz dama tahtasıdır. Görüş mesafesi 50 ile 150 cm arasındadır, uygun bir görme alanı ve herhangi bir büyüklükteki ekran için gereken kare büyüklükleri sağlanacak şekilde ayarlanabilir<sup>(144)</sup>.

#### Alan ve kare büyüklüğü

Pattern VEP kaydında sıklıkla iki farklı ebatta karelerin kullanıldığı görsel uyarılar uygulanır. Küçük kareler daha çok fovea bölgesini, büyük kareler ise retinanın periferal alanlarını uyarırlar. Uyarının göze giriş açısı karelerin büyüklüğü ve olgunun uyarana olan uzaklığı ile değişir<sup>(145)</sup>. Örneğin; kenarı 4 mm olan kare 100 cm uzaklıkta 14', 75cm'de 18', 50 cm'de 30', 25cm'de 1° ve 12 cm'de 2°'lik açıyla göze ulaşır<sup>(140)</sup>.

Görsel açı; Kişinin gözünden patterne (check) kadar olan mesafenin ve patternin genişliği /yüksekliğinin bir fonksiyonudur <sup>(140)</sup>.

Görsel açı şu şekilde hesaplanır:  $B = \text{Arctan } W/D$

B görsel açı , W patternin milimetre cinsinden genişliği, D göz ile ekran arasında milimetre (mm) cinsinden mesafedir.

Izgaralar kare şeklinde ise eşit sayıda aydınlık ve karanlık kare bulunmalıdır. Kare şeklinde bir alan kullanmak şart değildir ama genişlik ile yükseklik arasındaki oran 4:3'ü geçmemelidir ve alan büyüklüğü en dar boyutunda en az 15° olmalıdır <sup>(144)</sup>.

Kare boyutları latansı ve amplitüd boyutlarını etkiler. Kare boyutlarındaki azalma N70 ve P100 latansında uzama yapar <sup>(146)</sup>.

### **Stimulus alanı tiplerinin lokalizasyonunun belirtilmesi**

Olgu için, patternin kendisinin tersine çevrilmesi dışında başka bir fiksasyon noktası sağlanmalıdır. Fiksasyon noktasının stimulus alanına göre lokalizasyonu, olgunun görme alanının uyarılacak olan bölgesini belirler <sup>(147)</sup>.

- Pattern tam alan stimulus: Fiksasyon noktasının her iki yanına eşit şekilde yayılan pattern olarak adlandırılır.
- Pattern santral alan stimulusu: Santral vizyonun 2-4° gibi küçük bir bölgesine sınırlı olan bir pattern olarak adlandırılır.
- Yarı alan stimulus: Görme alanının, fiksasyon noktasının tek bir tarafına, örneğin sağ veya sol yarı gibi tek bir yarısına yansıtılan bir pattern olarak adlandırılır.
- Dönüşümlü yarı alan stimulus: Santral bir fiksasyon noktasıyla sağ ve sol yarı alanların ardışık bir şekilde tersine çevrilmesiyle dönüşümlü bir şekilde yansıtılan yarım-alan stimulusları olarak adlandırılır.
- Parsiyel alan stimulusu: Görme alanının küçük bir sektörüne yansıtılan bir pattern, fiksasyon noktasına göre tanımlanan lokalizasyon olarak adlandırılır.

Yarı-alan veya parsiyel-alan stimulusları kullanıldığı zaman, fiksasyon noktası uyarılmamış olan görme alanına doğru az miktarda yer değiştirilir. Bu, istenen parsiyel alanın dışında kalan bölgelerin veya retina yarı-alanlarının

istemsiz göz hareketleriyle uyarılmasının önlenmesine yardımcı olur. Dönüşümlü yarı alan uyarınları kullanıldığı zaman, iki yarı alan ters dönmeyen bir bantla birbirinden ayrılmalı ve fiksasyon noktasının merkezi bandın üzerinde olmalıdır. Fiksasyon noktasının stimulus patternine olan uzaklığı (*retinal eccentricity*) belirtilmelidir <sup>(147)</sup>.

### **Lüminans (aydınlatma) ve kontrast**

Bir patternin karanlık ve parlak elementlerinin parlaklığı, VEP dalga formunun amplitüdünü ve latansını doğrudan etkiler.

Mutlak lüminans (aydınlatma, ışık) düzeyi değerleri bir fotometre ile cd/m<sup>2</sup> birimiyle ölçülmelidir. Dama tahtasının ortalama lüminansı 50 cd/m<sup>2</sup> (40-60 cd/m<sup>2</sup>) ve siyah ve beyaz kareler arasındaki kontrast yüksek olmalıdır (%80 veya daha yüksek Michelson sabiti şeklinde tanımlanan). Stimulusun lüminansı ve kontrastı, alanın merkezi ve periferi arasında uniform olmalıdır. Ortam lüminansı, uyarıcı ünitenin çevresindeki çeşitli yerlerden ölçülen lüminansın ortalamasıdır. İzolüminans retinadaki ışık dağılmasının önlenmesinde önemlidir. Ancak pek çok optik ve elektronik sistemin gerçek anlamda uniform alanlar sağlamamaktadır. Dolayısıyla, merkezle perifer arasında %30'a varan bir varyasyon kabul edilebilir sayılmaktadır. VEP ortam lüminansındaki değişikliklerin etkisine karşı görece duyarsızdır ancak mümkün olduğunca sabit tutulmalıdır <sup>(144)</sup>.

Retinaya ulaşan ışık miktarındaki azalma amplitüdde küçülme latansta uzamaya neden olur. Retinal aydınlanma (I) şu şekilde formüle edilir.

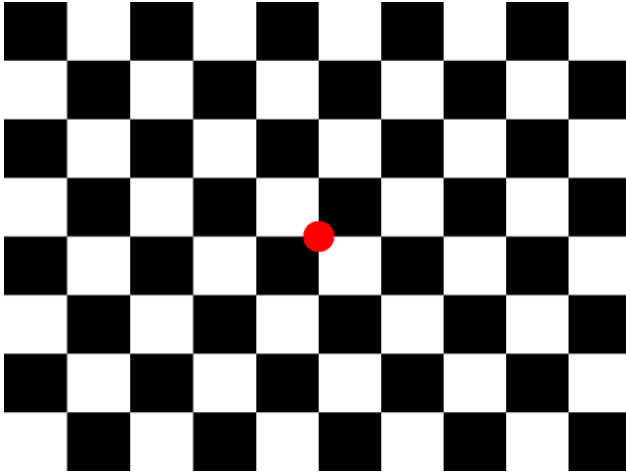
$$I=LXA \text{ (L:ortam luminansı , A:pupil alanı)}$$

Diğer önemli bir parametre kontrasttır. Pattern kontrastı, aşağıdaki şekilde hesaplanan bir orandır: Kontrast = (max – min) x 100 / (max + min)

Pupil konstriksiyonu amplitüdde ve latansta aynı lüminansın yaptığı etkiyi yapar. Pupil boyutlarındaki değişikliğin retinal aydınlanma üzerinde şiddetli etkileri vardır. P100 latansı pupil boyutlarına bağlı olarak 96-107.5 ms arasında değişir.

### a) Pattern Reversal Stimulus

Pattern reversal protokolü için siyah ve beyaz kareler, saniyede bir tersine döner, ani ve tekrarlayan bir şekilde değişirler. Klinik amaçların çoğu için tercih edilen stimulustur. Dalga formu/şekli ve zamanlama açısından diğer uyaranlarla ortaya çıkartılan VEP'lerden daha az değişkendir <sup>(144)</sup>. Ekranın lüminansında genel bir değişiklik olmamalıdır. Bunun için ekranda eşit sayıda siyah ve beyaz eleman olmalı ve patternin tersine dönmesi esnasında geçici bir lüminans değişikliği olmamalıdır. Büyük kare ( $1^\circ$ ) ve küçük kare ( $0.25^\circ$ ) uyaranlar kare genişliği, stimulus hızı, tersine dönme sayısı, ortalama lüminans, pattern sabiti ve alan büyüklüğü ile belirtilir.



Şekil 10: Pattern VEP checkboard

### b) Pattern onset/offset stimuluslar

Pattern onset/offset için, dama tahtası patterni ani olarak diffüz gri bir arka planla değiştirilir. Diffüz arka planın ve dama tahtasının ortalama lüminansı benzer olmalı ve pattern'den diffüz siyah ekrana geçiş esnasında lüminansta değişiklik olmamalıdır. Pattern başlangıç süresi, 400 ms'lik diffüz arka plandan 200 ms uzakta olmalıdır. En az iki pattern eleman büyüklüğü kullanılmalıdır: Her iki tarafta  $1^\circ$  ve  $0.25^\circ$ 'lik kareler <sup>(144)</sup>.

Hastalık taklidi durumlarının tespit edilmesi ve nistagmuslu hastalarda kullanılmak için uygundur.

## **2) Flaş Stimulus**

Flaş VEP, en az 20°lik bir görme alanı açısı yapan ve loş şekilde aydınlatılmış bir odada sunulan kısa süreli bir flaş ile ortaya çıkarılmalıdır. Flaş yani yanıp sönme hızı saniyede bir olmalıdır. Kötü optik, düşük kooperasyon veya düşük vizyon durumları pattern stimülasyonuna uygun olmayan durumlarda faydalıdır <sup>(144)</sup>.

Stimulus frekansı açısından VEP, geçici veya kararlı durum olarak ikiye ayrılır. Bir VEP'in dalga formu, stimulusun temporal/zamansal sıklığına bağlıdır. Dalga formu yüksek stimülasyon hızlarında yaklaşık olarak sinüzoidal şekil alır ve bu hali "kararlı durum" olarak adlandırılır. Stimulus frekansı 10/sn ye kadar çıkar. Düşük temporal sıklıklarda ise çok sayıda farklı defleksiyondan oluşur ve geçici VEP olarak adlandırılır. stimulus frekansı 1-2/sndir<sup>(144,148)</sup>.

## **Parametrelerin Kaydedilmesi**

### **1) Amplifikasyon ve filtreleme**

VEP kaydedilmesi için giriş sinyalinin 20.000 - 50.000 kat amplifikasyonu (arttırılması) genellikle uygundur. Amplitüdü  $\pm 50-100 \mu V$ 'u geçen sinyalleri ekarte etmek için, sinyal amplitüdüne dayalı otomatik artefakt rejeksiyonu kullanılmalıdır. Amplifikatörler artefakt sinyallerden sonra hızla başa dönmelidir <sup>(144)</sup>.

Filtre ayarları alt filtre için 1-3 Hz ve üst filtre için 100-300 Hz olarak önerilmektedir. Analog filtre roll-off eğimleri düşük frekanslar için 12 dB/oktavı geçmemeli ve yüksek frekanslar için 24 dB/oktavı geçmemelidir. Belirli durumlarda başka filtre ayarlarının gerekebilmesine rağmen, bütün analog filtrelerin özellikle 100 Hz'in altındaki düşük geçişli filtrelerin kullanılması durumunda VEP'in komponentlerinin zamanlamasında veya pik süresinde belirgin bir değişiklik oluşturabildiklerini bilmek gerekir <sup>(149)</sup>.

## 2) Ortalama alma ve sinyal analizi

Her ortalamanın süpürme sayısı; VEP ile arka plan paraziti arasındaki sinyal:parazit oranına bağlıdır. Klinik durumların çoğunda, ortalama başına düşen minimum süpürüm sayısı 64 olmalıdır. Her VEP'in yinelenebilirliğini doğrulamak için en az 2 ortalama gerçekleştirilmelidir. İnfantlarda ve küçük çocuklarda, ortalama başına daha az sayıda süpürüm de bazen daha net ve kesin bir yanıt üretebilir. Örnek büyüklüğünü arttırmak için gereken daha uzun kayıt süresi, dikkat kaybına ve/veya artan hareketlere bağlı olarak artmış varyabilite olasılığını beraberinde getirir <sup>(144)</sup>.

**Analiz süresi;** Bütün erişkin flaş ve pattern-reversal VEP'ler için minimum analiz süresi stimulustan sonra 250 ms'dir. Başlangıç/bitiş uyarılarının ortaya çıkardığı pattern başlangıç ve bitiş yanıtlarının her ikisini de analiz edebilmek için analiz süresi 500 ms'ye uzatılmalıdır İnfantlarda VEP'lerin daha uzun pik latansları vardır ve yanıtı uygun bir şekilde gösterebilmek için daha uzun bir analiz süresi gerekli olacaktır <sup>(144)</sup>.

### 2.4.4 VEP Öncesi Hazırlık:

1. Hasta sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulmalıdır. Kas artefaktlarından kaçınmak için çene ve boyun rahat bir pozisyonda olmalıdır <sup>(138)</sup>.
2. Hasta kullandığı gözlüğü takıyor olmalıdır veya lensle görmesi düzeltilmiş olmalıdır <sup>(141)</sup>.
3. Saç spreyi veya jölesi kullanılmamış olmalıdır.
4. Hasta son 12 saat içinde oftalmik muayene amacıyla midriatik damla kullanmamış olmalıdır. Midriyazis, görme keskinliğinde azalma, P100 latansında uzama ve P100 amlitüdünde etkilenmeye neden olur <sup>(140)</sup>.
5. Görsel uyarı bir televizyon ekranı ya da monitör ile verilir. İnceleme sırasında oda loş bir hale getirilmelidir.
6. Monooküler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatılır.
7. Ekranın ortasında bir fiksasyon noktası olmalıdır.

8. Artefaktlardan etkilenmemek için yanıtın averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlanmalıdır.
9. Yarı alan uyarı ya ekranın yarısının karartılması ya da ekranın önüne yarısını kapatacak şekilde bir karton konularak yapılır.
10. VEP kaydı sırasında uyarı hızı 1-2/sn olarak verilir (sıklıkla 2/sn). Daha yavaş uyarı hızı hastanın dikkatinin dağılmasına neden olabilir.
11. İnceleme sırasında tam alan uyarımında ekranın ortasında işaretlenen noktaya, yarım alan uyarımında paternin sağ ya da sol sınırına (sol yarı alan uyarımı için sağ köşe, sağ yarı alan uyarımı için sol köşe) gözün fikse edilmesi istenir. Üst ve alt yarı alan uyarımında paternin alt ve üst sınırına fiksasyon gereklidir<sup>(138)</sup>.
12. Patern-reversal inceleme için hasta 1 metre uzağa oturtulmalı, flaş VEP için ise stroskobik flaş 10 cm uzağa yerleştirilmelidir<sup>(141)</sup>.
13. Olgunun pattern üzerinde odaklanabilmesi ve patterni çözümleyebilmesi VEP testi yapılması açısından kritik önem taşır. Pattern üzerinde odaklanmanın bozulması yanıt latansını, amplitüdü ve dalga formunu etkiler. Yorgunluk olgunun yakın nesnelere odaklanmayı sürdürmesini etkileyebilir. Bu etkiden kaçınmak için, olgu stimulusa 70 cm'den daha yakın olacak şekilde yerleştirilmemelidir<sup>(144)</sup>.
14. Olgunun uyanıklık durumu ve test uyarısına karşı dikkat derecesi VEP testi yapılması açısından kritik önem taşır ve not edilmelidir. Testin yapılması esnasında bu faktörlerde değişiklik olması, sağ ve sol göz arasındaki veya aynı gözde ardışık stimuluslar arasındaki karşılaştırma ölçümlerini etkileyebilir<sup>(144)</sup>.



Şekil 11: VEP çekimi

#### 2.4.5 Standart VEP Dalga Formları

Stimulus başlangıcından pozitif veya negatif saptamaya kadar veya VEP'in oluşumuna kadar geçen süre pik süre olarak ifade edilmektedir. Eskiden VEP'ler ifade edilirken, stimulusun başlangıcından pozitif veya negatif dalganın en büyük amplitüdüne kadar geçen süreyi ifade etmek için latans terimi kullanılmaktaydı. Fizyolojik kaydetmelerin bir çok alanında ve elektroretinografide stimulusun başlangıcından bir sapmanın pikine kadar geçen süre Implicit time (dolaylı süre) olarak ifade edilmiş ve latans terimi de stimulusun başlangıcından yanıtın başlamasına kadar geçen süre olarak ifade edilmiştir. En son International Society for clinical electrophysiology of vision (ISCEV) standartlarında, implicit/dolaylı süreyi pik süresinin veya pik latansın yerine geçirme eğiliminde olduğu ifade edilmiştir <sup>(150,151)</sup>.

ISCEVe göre VEP dalga formları üçe ayrılmaktadır;

##### a. Pattern-Reversal VEP

Patern VEP (PVEP) : Dama tahtası şeklinde siyah ve beyaz karelerden oluşan ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1–3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyaranlara karşı elde edilir. Patern uyaran sıklıkla bir bilgisayar monitörü aracılığıyla deneklere uygulanmaktadır.



PVEP kayıtlarında N75, P100 ve N135 isimlendirilen başlıca üç bileşen gözlenir (Şekil:12) . P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipitaldeki aktif elektrodan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. VEP'ler zıt polaritede olan negatif bir dalgadan (N ile ifade edilen) ve pozitif bir dalgadan (P ile ifade edilen) bir dizi dalga formundan oluşur. P100 amplitüdü N75 ile P100 arasında tepeden tepeye ölçülür. P100 dalga latansı bireyler arasında göreceli olarak daha az değişkenlik gösterir. İki göz arasındaki farklılığı ve zaman içinde aynı kişiden alınan tekrarlayan ölçümlerdeki değişkenliği daha azdır. Bu nedenle P100 latansı VEP'in değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdendir<sup>(144,150,152)</sup>.

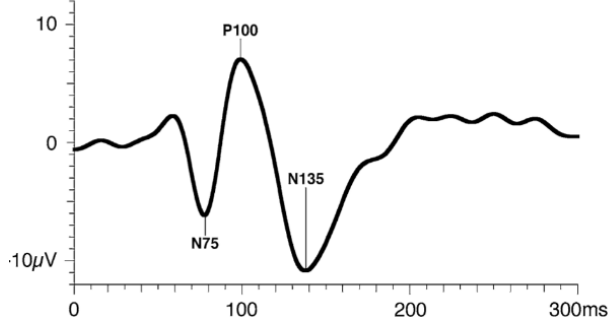
P100 dalga formu striate ve peristriate oksipital kortekste, primer vizüel korteksin aktivasyonuna bağlı olarak ve ayrıca talamokortikal liflerin deşarjına bağlı üretilir <sup>(153)</sup>. P100 latansın oluşumunda iki faktör rol oynamaktadır, birincisi en içteki retina tabakalarının disfonksiyonu ile ilgilidir. İkincisi ise retina sonrası Retino-cortical yollardaki (RCT) nöral iletim bozukluğu ile ilgilidir <sup>(154)</sup>.

VEP trasesi bireysel çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermesine karşın pozitif ve negatif dalgalardan meydana gelmektedir. İlk negatif dalga N75 (N1), ikincisi N145 (N2) olarak tanımlanır. N75 dalgası bazı normal kişilerde hiç görülmezken bazılarında P100 latansı kadar geniş görülmektedir <sup>(155)</sup>. Bu negatif dalgalar daha çok iletim fonksiyonu gören sinir liflerinin sayısı hakkında bilgi verirler <sup>(156)</sup>. N75 dalgası fovea'nın ve primer vizüel korteksin aktivitesini yansıtırken, N145 dalgası vizüel asosiyasyon alanının aktivitesini yansıtmaktadır<sup>(153)</sup>.

P100 pik süresi pattern büyüklüğü, pattern kontrastı, ortalama lüminans, sinyal filtreleme, hasta yaşı, refraksiyon kusuru, kötü/düşük fiksasyon ve miyozis gibi fizyopatolojik olmayan parametrelerden etkilenir <sup>(144)</sup>.

Patern uyarılarla alınan VEP kayıtlarında, dalgaların latans ve amplitüd değerleri daha stabil olarak elde edilir. Flaş VEP'te ise normal bireylerden alınan kayıtlarda genlik ve latans değerleri daha büyük bir varyasyon göstermektedir. Ancak hem flaş hem de patern VEP kaydında aynı seansta alınan kayıtlarda, bireyin iki gözü arasındaki değişkenlik düşüktür. Bu nedenle

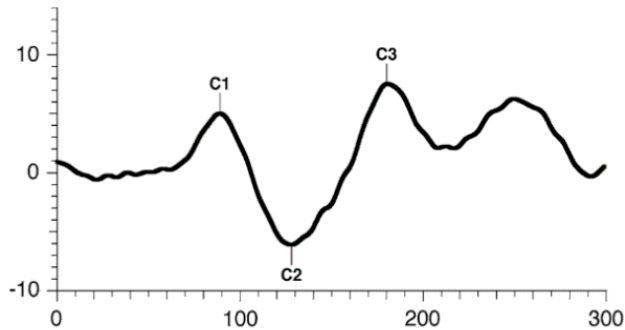
klirik uygulamalarda sıklıkla patern VEP kaydı tercih edilmektedir. Küçük bebek ve çocuklar ile koöpe olamayan bireylerden ise flaş VEP kaydı alınması daha uygun olmaktadır (134,150).



Şekil 12: Pattern reversal VEP dalgası

#### b. Pattern onset/offset VEP

Pattern onset/offset (başlama/bitiş) VEP'ler patern-reversal VEP'lerden daha fazla olgular arası değişkenlik gösterirler. Pattern onset/offset stimülasyonu hastalık taklitlerinin tespit edilmesi veya doğrulanması için ve nistagmuslu hastaların değerlendirilmesi için etkilidir çünkü bu teknik kötü fiksasyon, göz hareketleri ve istemli odaklanmama gibi durumu karmaşıklaştırıcı faktörlere karşı daha az duyarlıdır. Pattern onset/offset stimülasyonuna standart VEP'ler erişkinlerde tipik olarak 3 ana pikten oluşur: C1 (pozitif, yaklaşık 75 msn), C2 (negatif, yaklaşık 125 msn) ve C3 (pozitif, yaklaşık 150 msn) (Şekil 13).



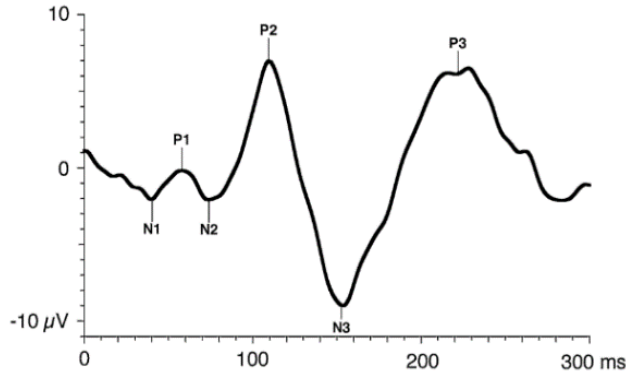
Şekil 13: Pattern onset/offset VEP dalgası

### c. Flaş VEP

Xenon, Light Emitting Diode (LED) gibi fotostimulatörler ile uygulanan flaş uyarana karşı yanıt olarak oluşur. Fotostimulatörle verilen flaşın ışık şiddeti, sıklığı ve dalga boyu değişikliği gösterir<sup>(145)</sup>.

Flash VEP'ler olgular arasında pattern VEP'lere göre daha fazla değişkenlik gösterirler ancak bireysel bir olgunun gözleri arasında genellikle oldukça benzerdirler. Pattern VEP'ler için kooperasyon kuramayan veya kurmak istemeyen hastalar için ve medya opasiteleri gibi optik faktörler pattern uyaralarının doğru kullanımını engellediği zaman faydalıdır.

Flaş VEP N1, P1, N2, P2, N3 ve P3 diye isimlendirilen pozitif ve negatif bileşenlerden oluşur. (Şekil:14) Bu isimlendirme flaş VEP'in pattern VEP'den otomatik olarak ayırt edilmesini sağlar. Kısa latanslı ve daha küçük genlikli olan N1, P1 dalgaları kayıtlarda daha zor seçildiği için klinik uygulamalarda gözlenmesi daha kolay ve stabil olan N2 ve P2 dalgaları daha sıklıkla değerlendirilirler. N2 bileşeninin latansı yaklaşık 90 ms iken P2'nin latansı 120 ms dir <sup>(145,150,152)</sup>.



Şekil 14: Flash VEP dalgası

#### 2.4.6 Özelleşmiş VEP kayıt yöntemleri

Bu yöntemler bazı klinik durumlarda tercih edilir ve daha fazla bilgi verirler<sup>(144)</sup>.

- Steady state VEP
- Sweep VEP
- Motion VEP
- Color VEP
- Binocular VEP
- Stereo-elicited VEP
- Multichannel VEP
- Hemi-field VEP
- Multifocal VEP
- Multi-frequency VEP
- LED Goggle VEP

#### 2.4.7 VEP değerlendirmesi

##### ➤ Normal Değerler

Her laboratuvar kendi stimulus ve kayıt parametrelerini kullanarak kendi normatif değerlerini belirlemek zorundadır. Laboratuvar normları için normal bir örneğin yapılandırılması yaş, cinsiyet ve interoküler asimetri faktörlerini içermelidir. Erişkin normatif verileri pediatrik veya yaşlı popülasyonlarına genellenemez. Amplitüdün ve pik süresinin gözler arasında karşılaştırılması VEP'in monoküler şartlara duyarlılığını artırır.

Normal laboratuvar değerleri, normal dağılımı var saymayan ama gözlenen örnek dağılımından medyan ve persentillerin hesaplanmasına dayanan tanımlayıcı istatistikler kullanılmalıdır. Normalin sınırı olarak %95 güven aralığı (yani %2.5 ile %97.5 aralığını) önerilmektedir<sup>(144)</sup>.

Standart VEP protokollerinin kullanıldığı raporlar şu stimulus parametrelerini belirtmelidir: stimulusun alan büyüklüğü, flaşın gücü (zamana entegre edilmiş lüminansı) veya paternin ortalama lüminansı, pattern eleman büyüklükleri ve pattern uyarılarının kontrastı, stimülasyon sıklığı ve test edilen göz. Ayrıca şu kayıt parametreleri de bildirilmelidir: filtre ayarları ve pozitif (aktif), negatif (referans) ve topraklama elektrotlarının lokalizasyonları.

Traselerde net bir polarite göstergesi, milisaniye cinsinden süre ve mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) cinsinden amplitüd bulunmalıdır. Standart olmayan yanıtlar için yapılanlar da dahil olmak üzere bütün VEP raporları kendi normal değerleri ve normal sınırları (değer aralıkları) ile birlikte pik süresini ve amplitüd ölçümlerini de bildirmelidir <sup>(144)</sup>.

#### ➤ VEP Yorumlanması

VEP anormallikleri spesifik değildir ve çok çeşitli oftalmolojik ve nörolojik durumlarda meydana gelebilir. Yorumlamalar sonucun normatif verilere olduğu kadar gözler arasındaki ve daha önceki kayıtlarla olan karşılaştırmalarına göre normallik veya anormallikle ilgili açıklamaları içermelidir. VEP'deki anormallik tipi açıklanmalı ve bu anormallik klinik tablo ve diğer vizüel elektrodiagnostik sonuçlar ile ilişkilendirilmelidir.

#### 2.4.8 Normal VEP bulguları:

Patern VEP ardı sıra dalga formlarından oluşur. Bu dalga formları birbirini takip eden negatif ve pozitif dalgalar şeklinde olup polarite ve latansları ile değerlendirilirler. Pozitif dalgalar P harfi ve pik latansı belirten bir rakam (P60,P100), negatif dalgalar ise N harfi ve yine pik latansı belirten bir rakam (N75,N145) ile ifade edilir. VEP'te dominant dalga P100 dür (Şekil 12) P100 öncesi görülen dalga N75 olup bu dalga bazı normal bireylerde görülmezken, bazı bireylerde P100 kadar büyük olabildiği için rutin değerlendirmeye alınması çok doğru değildir.

Çok nadir olarak da normal popülasyonda P100 W şeklinde olabilir. Genellikle geniş dama tahtası desenleri kullanılarak sadece bir P100 piki elde edilir ve karar verilebilir. Normal kişilerde Oz de oluşan pozitif aktivasyonun üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması veya skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması nedeniyle oluşabilir. Birinci durum için sadece alt görme alanı uyarıldığında çift tepeli paternin düzeldiği görülür <sup>(139)</sup>.

#### **2.4.9 Anormal VEP Bulguları:**

En sık karşılaşılan VEP bozukluğu P100 veya N75 dalga latanslarında uzamadır. Daha seyrek olarak amplitüd düşmesi görülebilir. En ciddi anormallik hiç dalga kaydedilememesidir ki buna "absent VEP" denir. Gecikmiş P100 cevabı hiçbir hastalık için spesifik değildir. Anormal VEP cevabı oluşturabilecek hastalıkları prekiyazmal, kiyazmal ve retrokiyazmal olarak ayırmakta fayda vardır <sup>(139)</sup>. Monooküler ve yarım alan uyarılarının değişik kombinasyonları lezyonun prekiyazmal, kiyazmal veya retrokiyazmal olup olmadığı hakkında bilgi verir <sup>(138)</sup>.

#### **Prekiyazmal Lezyonlar**

Korneal opasite, katarakt veya kırma kusurları gibi oküler lezyonlarda amplitüd düşmesi ön planda iken optik sinir lezyonlarında latans uzaması ön planda görülür. Optik sinir basısı yapan tümörler ise amplitüd küçülmesi ve dalgalarda şekil bozukluğu yaratabilirler. Latans uzaması görüldüğü durumlarda bu uzama 30 msn'nin altındadır. Optik sinire direk bası yapmayan ama papil ödemeine yol açmış tümörlerde ise VEP normal saptanır <sup>(139)</sup>.

Bir optik sinirin total lezyonu o tarafta VEP yanıtının kaybı ile sonuçlanır. Parsiyel lezyonlar latans uzaması ve amplitüd düşmesine yol açarlar. Retinanın sadece nazal ya da temporal tarafını tutan lezyonlar o gözün karşı yarı alan uyarımında anormal VEP yanıtına (amplitüd ve latans anormallikleri)

neden olurlar. İki taraflı düşük amplitüd ya da hafif amplitüd farkı (% 10) güvenilir bir belirteç değildir <sup>(138)</sup>.

### **Kiyazmal Lezyonlar**

Kiyazmal lezyonlar medialdeki optik sinir liflerini tuttuğu için temporal yarı alan uyarımında patolojik yanıt alınır. Nazal görme alanından gelen uyarılar normal iletildiğinden, nazal yarı alan uyarımında, (uyarılan gözün karşı hemisferinde daha yüksek amplitüdü olmakla birlikte) normal yanıt elde edilir<sup>(138,139)</sup>. Hipofiz tümörleri, karniofarinjioma gibi optik kiyazmaya bası yapan lezyonlarda temporal yarı alan uyarımı ile anormal VEP cevabının varlığı, postoperatif takip amaçlı kullanılır <sup>(138)</sup>.

### **Retrokiyazmal Lezyonlar**

Kortikal körlüğe yol açan bilateral retrokiyazmal lezyonlarda kliniğin ağırlığına rağmen VEP sıklıkla korunmuştur. Bilateral hemianopsi vakalarında da VEP morfolojisi ve latansı korunur. Bunun sebepleri arasında; VEP' in ekstrasitriyatal vizuel korteksten ya da hasarlanmamış oksipital korteksten kaynaklanıyor olması sayılabilir.

### **P100 şekil anormallikleri:**

P100 piki nadiren normal kişilerde W şeklinde olabilir. İkili patern elde edildiğinde bazı otörler ilk pikin, bazı otörler ise orta noktanın değerlendirmeye alınmasını önermektedir.

W şeklindeki P100 piki iki sebepten dolayı olabilir:

1. Oz'de oluşan pozitif aktivasyonun, üst görme alanından gelen negatif aktivasyonla karışması durumundadır. Sadece alt görme alanı uyarıldığında ikili paternin düzeldiği gözlenir.

2. Skotom gibi görme alanı defektlerinin negatif aktivite oluşturarak pozitif piki bozması durumundadır.

#### **2.4.10 VEP'i etkileyen faktörler**

##### **2.4.10.1 VEP'i etkileyen Non-patolojik ve Bireysel Faktörler**

**Uyaran sıklığı:** Patern VEP'te dama tahtası şeklindeki görsel uyarının değişim hızının normalden az olması değişiklik oluşturmaz. Ama testin uygulanma süresinin uzamasına neden olur. Patern VEP'te daha yüksek hızlar, özellikle 4 sn'nin üzeri latansta uzamaya neden olabilir.

**Kontrast:** Patern uyarıda kontrasttaki değişikliklerin VEP üzerine olan etkisi genellikle küçüktür ama düşük kontrast seviyelerinde latansta uzama ve genlikte azalma meydana gelir. Kontrastın iki önemli içeriği vardır. Kareler arası zıtlık ve kare sınırlarının keskinliğidir.

**Fiksasyon:** Patern VEP fiksasyona bağımlıdır, fiksasyon bozukluğu amplitüdde azalmaya neden olur.

**Uyaran yoğunluğu:** Flaş VEP'te normal sınırlar içerisinde uyaran yoğunluğunu arttırmak amplitüdde artmaya ve latansta düsmeye neden olur.

**Pupil çapı:** Artmış pupil çapı uyarının şiddetini artırma etkisine sahiptir.

**Yaşlılık:** Erişkin dönemin büyük kısmında P100 latansı sabit olarak kalırken 60 yaşından sonra artmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda yaşa bağımlı normal değerler özellikle önemlidir. Yaşlanma retinal seviyedeki cevapları etkiler. Yaşlanmanın etkisi küçük kareler kullanıldığında daha belirgindir. Ayrıca N70 ve P100 komponentlerin latansında da artma olur. Bu basitçe retinal cevapların gecikmesi şeklinde açıklanamaz. Çünkü VEP'de N70 ve P100 tepelerine denk gelen retinokortikal zaman retina dışında oluşan olayları ve bir miktarda optik sinirde, optik yollarda veya görsel kortekslerdeki olayları yansıtır. 15' olan karelerde retinokortikal zaman uzarken 31' olan karelerde zaman uzamaz. O halde VEP'teki yaş bağımlı latans artışı görsel yollarda ve



korteksteki değişikliklerle ilişkilidir. Bunun yaşlılarda gelişen optik sinirdeki ganglion hücre kaybı, dismyelinizasyon, aksonal şişme ve sinir lifi kaybından veya nörotransmitter fonksiyonlarındaki değişikliklerden ve artmış sinaptik gecikmeden dolayı olduğu belirtilmektedir <sup>(145,146)</sup>.

**Cinsiyet:** Kadınlardan oluşan gruplarda erkeklerden oluşan guruba göre P100 latansı daha kısa olmasına rağmen, bu fark bahsedilmeyecek kadar küçüktür. Cinsiyete bağlı latanslardaki hafif değişiklikler kadınlarda beyin boyutundaki küçüklük ve görme yollarındaki kısalığa bağlanmıştır <sup>(145,148)</sup>.

#### **2.4.10.2 VEP'i etkileyen Patolojik Faktörler ve Hastalıklar**

VEP ile santral sinir sisteminde optik uyarıların ileti ve işleyişini objektif olarak ölçmek mümkün olmuştur. Psikojenik görme bozuklukları normal VEP bulgularıyla ayırt edilebilir; çünkü normal VEP sadece periferik organın fonksiyonlarının iyi olup olmadığını değil, aynı zamanda afferent sistemde sağlıklı bir iletinin olduğunu ve kortikal nöronlarda eşit uyarı integrasyonu olduğunu da gösterir. VEP klinikte çeşitli hastalıkların tanısında önemli rol oynar (tablo 2 ).

Demyelinizasyon durumlarında dalga formu çok fazla etkilenmezken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans pek etkilenmezken amplitüd ciddi oranda düşer <sup>(157)</sup>.

Klinikte görülen ve optik sistem ile görme yollarını etkileyen pek çok patolojik durum ve hastalıkta VEP'te değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklarda kaydedilen VEP bulguları patognomonik olmamakla birlikte hastalığın tanısına ve takibine yardımcı olmaktadır<sup>(145,158)</sup>.

*Tablo 2: Bazı hastalıklarda ortaya çıkan patern VEP bulguları.*

Diyabet	Klinik olarak asemptomatik hastalarda bile uzamış latans
Endokrin orbitopati	Uzamış latans
Charcot-Marie-Tooth	Çoğu hastada uzamış latans
Alkolizm	Bazılarında uzamış latans
Friedreich ataksisi	P100 latansında uzama, amplitüdde ufalma
Glokom	Latans hafifçe uzamış olabilir
iskemik optik nöropati	Ufalmış amplitüd, latanslarda belirgin olmayan uzama
Kronik böbrek yetmezliği	Latansta uzama
Kornea ve lens opasitesi	Latansta çok az uzama veya uzama olmadan amplitüdde ufalma
Leberin optik nöropatisi	Uzamış latans, ufalmış amplitüd
Lökodistrofi	Uzamış latans
Multipl skleroz	P100'de uzamış latans ve ufalmış amplitüd görülür
Optik sinir tümörleri	ufalmış amplitüd, uzamış latans
Optik nörit	P100'de uzamış latans ve ufalmış amplitüd
Optik sinir travması	Ufalmış amplitüd
Parkinson hastalığı Demansı	P100 dalgasında latansta uzama
Retinopati	uzamış latans ve ufalmış amplitüd

### 3. ARAŞTIRMA GRUBU VE YÖNTEM

Araştırmamız olgu kontrollü kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Celal Bayar Üniversitesi Yerel Etik Kurul komitesinin 18/06/2014 tarihli 2047846-239 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. CBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden destek alındı. Araştırma 18/06/2014-03/02/2016 tarihleri arasında yapıldı

#### 3.1 ARAŞTIRMA GRUBU

Bu çalışmada Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran herhangi bir yakınması olmayan ve laboratuvar sonuçlarında BAG veya BGT tanısı alan ancak optik sinir etkilenmesine neden olabilecek, görme keskinliğinde azalmaya neden olabilecek nörolojik, oftalmolojik,metabolik hastalığı olmayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden toplam 60 olgu araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip VEPI normal olan , OGTTsi normal olan 60 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil tüm gönüllülerden çalışmaya dahil olabilmeleri için çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra imzalı onam formları alınmıştır.

##### Çalışmaya dahil edilebilme kriterleri:

- 1- Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran tetkiklerinde Açlık plazma glukozu < 100 olan, 2.saat OGTT 140-199mg/dl saptanan Bozulmuş Glukoz Toleransı tanısı alan 30 olgu
- 2- Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran Bozulmuş Açlık Glukoza tanısı alan (açlık kan şekeri 100-

125mg/dl arasında olan , 2.saat OGTT 100> <140mg/dl saptanan olgular)  
30 olgu

- 3- Nöroloji kliniğinde VEP'i normal saptanan açlık kan şekeri <100,OGTT 2.saat <140mg/dl saptanan ) 60 olgu
- 4- 18-70 yaş aralığında olmak

#### Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- Geçirilmiş optik nörit atağı bulunmak.
- 2- Görme yolları ve görme merkezini etkileyen doğumsal ve/veya sonradan gelişen yapısal anomalisi bulunmak.
- 3- Herhangi bir göz operasyonu geçiren, glokom, okuler inflamatuvar hastalık
- 4- Mental retardasyon
- 5- Gebelik
- 6- 18 yaş altı,70 yaş üzeri olmak
- 7- Optik sinir etkilenmesine neden olabilecek,görme keskinliğinde azalmaya neden olabilecek nörolojik, oftalmolojik,metabolik hastalık sahibi olmak.

## **3.2 YÖNTEM**

### **3.2.1 Anamnez ve Semptom Sorgulama:**

Tüm olguların ayrıntılı anamnezi alınıp, özgeçmişte ek sistemik hastalık, iri bebek doğurma, gestasyonel diyabet, kullanılan ilaçları belirlendi.

Retinopatiye ait küçük benekler, çizgiler, bulanık görme, dalgalı görme, gece iyi görememe, renk görüşünde bozulma ve parlak ya da loş ışığa uyum sağlamakta güçlük çekme gibi semptomlar sorgulandı.

### **3.2.2 Fizik Muayene:**

Olguların, boy, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, kan basıncı ölçümü, yapıldı.

*Tablo 3: VKİ aralığı ve sınıflandırması*

<b>VKİ aralığı</b>	<b>Sınıflandırma</b>
18.5 ve altı	Düşük Kilolu
18.5 - 24.9	Normal Kilolu
25-29.9	Fazla Kilolu
30-40	Obez
40 ve üstü	Aşırı Obez

### **3.2.3 Nörolojik Muayene:**

Tam nörolojik muayene yapıldı. Pupillerde asimetri ve boyutları değerlendirildi. Hastalarda bakış kısıtlılığı saptanmadı. Görme keskinliği Rosenbaum kartı ile hastanın 30-35 cm uzağında tutularak yapıldı.

### **3.2.4 VEP Kayıtları:**

Vizüel Evoked Potansiyel (VEP) incelemeleri Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji laboratuvarındaki “Medelec sapphire” marka cihaz ile yapıldı.

VEP kayıtları sessiz ve loş olarak aydınlatılmış bir odada yapıldı. Kişiler televizyon monitöründen 100 cm uzağında, monitör göz hizasında olacak şekilde yerleştirilen sandalyeye oturtularak, her göz için ayrı ayrı ve tek gözleri kapatılarak, kırma kusuru olan kişilerde ise gözlükleri ile kırma kusurları düzeltilmiş olarak yapıldı.

Cihaz ayarları; Ekran aydınlanması 50cd/m<sup>2</sup>, kontrast %100, pattern dönüşüm hızı 2/sn, süpürme zamanı 300 milisaniye (ms) , filtre ayarları alt filtre için 1 Hz, üst filtre için 100 Hz'e ayarlandı ve gürültüyü otomatik olarak dışlıyordu, duyarlılık 5 µv idi. 128 kaydın ortalaması alındı. Biyoelektriksel sinyaller 25.000'er kez büyütüldü. Kayıt için gümüş kaplı disk elektrotlar kullanıldı, interelektrot sinyalleri direnci 5kW'ın altında tutuldu. Pattern uyaran olarak dönüşümlü dama tahtası deseni kullanıldı ve göze geliş açısı 23 dk olarak ayarlandı. Kayıt elektrotları uluslararası 10-20 EEG elektrot yerleştirme sistemine göre Oz'ye yapıştırıldı. Kayıtlama için aktif elektrod, protuberentia

occipitalisin 2 cm üzerine, referans elektrod vertekse ve toprak elektrod altına yerleştirildi. Değerlendirmeye N75 - P100 - N145 tepe latansları ve N75-P100 amplitüd değerleri alındı. Elde edilen sonuçlar BAG - BGT grubu, BAG-kontrol grubu, BGT-kontrol grubu, hasta (BAG+BGT)-kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

P100 latansı 110 msn ve üzeri olan, dalga formasyonları bozuk olanlar, intermik latans farkları (iki göz arasındaki P100 değeri farkı) 6 msn fazla olan, amplitüd değerleri 4  $\mu$ V altında olan ve iki göz arasında % 50'den fazla amplitüd farklılıkları olanlar patolojik kabul edildi.

#### 4. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 15.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi, verilerin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sınıfsal değişkenlere ait frekans tabloları oluşturuldu. Sürekli değişkenler ve alt gruplarına ait, ortalama, standart sapma değerleri sunuldu. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri, örnek çapı ve çarpıklık, basıklık katsayıları göz önünde bulundurularak, sürekli değişkenlerin tümü ve alt gruplarının, normal dağılıma uygunluğu araştırıldı ve bu değişkenlerin normal dağılıma uygun olduğuna karar verildi. Çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA yöntemi kullanıldı. Alt grupların karşılaştırması Post-Hoc analizi yapılarak Dunnet yöntemi kullanıldı. Kontrol grubu ile yapılan ikili karşılaştırmalarda ise t-testinden yararlanıldı. Sınıfsal değişkenlere ait çapraz tabloları oluşturuldu ve gruplar arası dağılımın eşitliği ki-kare test yöntemleri ile araştırıldı. Tüm testlerde 1. tip hata oranı (alfa)  $\alpha:0,05$  olarak seçildi ve çift yönlü olarak test edildi, p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başka şikayetlerle gelen ve DM ile ilgili hiçbir yakınması olmayan hastalarda yeni BGT tanısı alan 30 (%30), yeni BAG tanısı alan 30 (%30) hasta olmak üzere toplam 60 hasta etik kurul onayı alındıktan sonra prospektif olarak değerlendirildi. Benzer cinsiyet dağılımı ve yaş grubunda olan daha önce kliniğimizde VEP'i normal saptanan polikliniğimizde OGTT'si normal saptanan 60 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile değerlendirilmek istendiğinde istatistiksel incelemelerdeki kurala uygun olarak kontrol grubu, olgu grubundan 1.5 kat fazla olabileceğinden, cinsiyet ve yaşa uygun olarak kontrol grubundan 40 (%40) olgu çalışmaya alındı. Hasta grupları birlikte alındığında (60) , kontrol grubu (60) ile de karşılaştırıldı.

### 5.1 BAG / BGT / kontrol grubu

#### 5.1.1 Olguların demografik özellikleri:

Çalışmaya katılan BAG tanısı olan olguların 21'i (%70) kadın, 9'u erkek (%30) cinsiyette idi. BGT tanısı olan olguların 23'ü kadın (%76,7), 7'si erkek (%23,3). Kontrol grubundaki olgularında 30' u (%75) kadın, 10'u erkek (%25) cinsiyette idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Bu da bize değişkenlerden biri olan cinsiyet faktörünün ortadan kalkmasına yardımcı oldu (Tablo 4).



Tablo 4: Olguların BAG (30) - BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre cinsiyet dağılımı

		Grup	Kontrol	BGT	BAG	Total
Cinsiyet	Erkek	Count	10	7	9	26
		Row %	38,5%	26,9%	34,6%	100,0%
		Column %	25,0%	23,3%	30,0%	26,0%
	Kadın	Count	30	23	21	74
		Row %	40,5%	31,1%	28,4%	100,0%
		Column %	75,0%	76,7%	70,0%	74,0%

Çalışmaya katılan olguların özgeçmişi sorgulandığında eşlik eden hastalık ve sürekli kullanılan ilaç olmadığı saptandı.

BGT olan olguların yaş ortalaması:  $49,17 \pm 10,52$  olarak, BAG olan olguların yaş ortalaması;  $47, \pm 11,09$  (22-68) olarak ve kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması;  $48,03 \pm 10,96$  (26-68) olarak belirlendi. Gruplar arası yaş ortalamasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5).

BGT grubundaki olguların bel çevresi ortalaması  $85,17 \pm 11,83$  cm, BAG grubundaki olguların bel çevresi ortalaması  $82,97 \pm 11,74$  cm, kontrol grubundaki olguların bel çevresi ortalaması  $83,23 \pm 10,06$  cm olarak saptandı. Gruplar arası bel çevresi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

BAG grubundaki olguların VKİ ortalaması  $27,75 \pm 3,52$  kg/m<sup>2</sup>, BGT grubundaki olguların VKİ ortalaması  $28,82 \pm 4,67$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubundaki olguların VKİ ortalaması  $26,32 \pm 3,94$  kg/m<sup>2</sup> idi. BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken (p:0.258), BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p:0,023) (Tablo 5).

Tablo 5: Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre demografik özelliklerin istatistiksel değerleri

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Yaş	Kontrol	40	48,0250	10,96261	26,00	68,00
	BGT	30	49,1667	10,52119	30,00	69,00
	BAG	30	47,0000	11,08898	22,00	68,00
	Total	100	48,0600	10,79358	22,00	69,00
Bel Çevresi	Kontrol	40	83,2250	10,06004	65,00	103,00
	BGT	30	85,1667	11,83240	66,00	115,00
	BAG	30	82,9667	11,74289	68,00	112,00
	Total	100	83,7300	11,05346	65,00	115,00
VKi	Kontrol	40	26,3175	3,93817	18,40	32,00
	BGT	30	28,8233	4,66784	18,40	38,30
	BAG	30	27,7467	3,51977	21,70	35,30
	Total	100	27,4980	4,15155	18,40	38,30

			P
Yaş	BGT	Kontrol	0,877
	BAG	Kontrol	0,899
Bel Çevresi	BGT	Kontrol	0,700
	BAG	Kontrol	0,994
VKi	BGT	Kontrol	0,023
	BAG	Kontrol	0,258

\*p<0.05

### 5.1.2 Olguların fizik muayene bulguları:

BGT grubundaki olguların sistolik kan basınçları ortalaması 119,67±9,19 mmHg, BAG grubundaki olguların ortalaması 120,5±10,7 mmHg ve kontrol grubundaki olguların ortalaması 114,25±9,51 mmHg olarak saptandı. BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı arasında anlamlı fark saptandı (p:0.045). BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı arasında anlamlı fark saptandı (p:0.018). BAG grubu ile BGT grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,747) (Tablo 6)

BAG grubundaki olguların diyastolik kan basınçları ortalaması 74,17±7,55 mmHg, BGT grubundaki olguların ortalaması 74±7,70 mmHg ve kontrol grubundaki olguların ortalaması 71,25±7,57 mmHg olarak saptandı. Tüm yapılan gruplar arası diyastolik kan basıncı üzerine yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(tablo 6)

*Tablo 6: Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre fizik muayene bulgularının istatistiksel değerleri*

		<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
TA Sistolik	Kontrol	40	114,25	9,51	100,00	130,00
	BAG	30	119,67	9,19	100,00	130,00
	BGT	30	120,50	10,70	100,00	140,00
	Total	100	117,75	10,11	100,00	140,00
TA Diyastolik	Kontrol	40	71,25	7,57	60,00	85,00
	BAG	30	74,17	7,55	60,00	90,00
	BGT	30	74,00	7,70	60,00	90,00
	Total	100	72,95	7,66	60,00	90,00

			<b>P</b>
TA Sistolik	BAG	Kontrol	0,045*
	BGT	Kontrol	0,018*
TA Diyastolik	BGT	Kontrol	0,205
	BGT	Kontrol	0,241

\*p<0.05

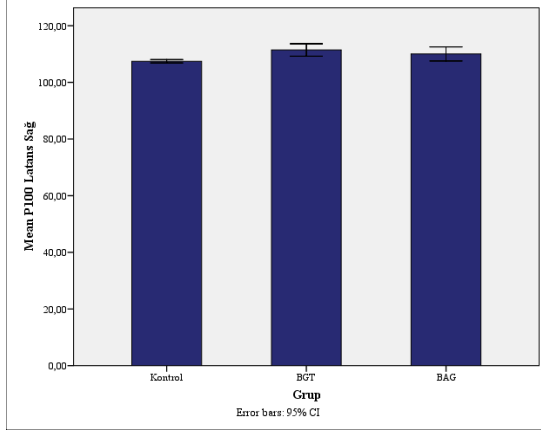
### 5.1.3 Olguların nörolojik muayene bulguları

BAG ve BGT grubundaki olgular değerlendirildiğinde görme keskinlikleri 20/20 saptandı. Tüm olguların göz dibi bakıları normal sınırlardaydı. Pupil dilatasyonu veya anizokori hiçbir olguda yoktu.

#### 5.1.4 VEP bulguları (BAG-kontrol, BGT-kontrol grubuna göre)

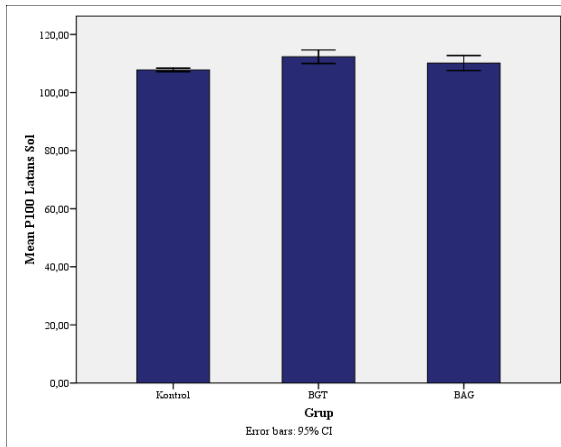
##### 5.1.4.1 P100 latansı

Sağ göz için P100 latans değerleri BAG grubunda ortalaması  $110,03 \pm 6,65$  ms (100-123) , BGT grubunda ortalaması  $111,43 \pm 5,88$  ms (102-126) kontrol olgularının ortalaması  $107,45 \pm 1,87$  ms (102-111) saptandı.



Şekil 15: Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre sağ göz P100 latans ortalaması

Sol göz için P100 latans değerleri BAG grubunda ortalaması  $110,17 \pm 6,93$  ms (99-126), BGT grubunda ortalaması  $112,33 \pm 6,21$  ms (104-129), kontrol olgularının ortalaması  $107,80 \pm 1,84$  ms (104-110) saptandı.



Şekil 16: Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre sol göz P100 latans ortalaması

#### P100 latans değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında

**BGT-kontrol:** Sağ göz için BGT grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P100 latans değerleri arasında BGT lehine uzama saptanmış olup, istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı idi (p:0,003).

Sol göz için BGT grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P100 latansta değerleri arasında BGT lehine uzama saptanmış olup, istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı idi (p:0,001).

**BAG-kontrol:** Sağ göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında P100 latans değerleri arasında BAG grubu lehine uzama saptandı, ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,065).

Sol göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında P100 latans değerleri arasında BAG grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,116).

**BAG-BGT:** BAG grubu BGT grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

#### **5.1.4.2 N 75 latansı**

Sağ göz için N75 latans değerleri BAG grubunda ortalaması  $82,12 \pm 6,22$  ms (69-91,5), BGT grubunda ortalaması  $82,19 \pm 8,34$  ms (61,2-105), kontrol grubunun ortalaması  $80,22 \pm 4,29$  ms (69,3-88,5) saptandı.

Sol göz için N75 latans değerleri BAG grubunda ortalaması  $81,37 \pm 7,55$  ms (69,90-96,90) BGT grubunda ortalaması  $82,98 \pm 8,54$  ms (68,4-107) , kontrol grubunun ortalaması  $81,65 \pm 3,21$  ms (74,10-86,70) saptandı

#### N75 latans değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında:

**BGT-kontrol:** Sağ göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75 latans değerleri arasında BGT grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,339)

Sol göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75 latans değerleri arasında BGT grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,620)

BAG-kontrol: Sağ göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75 latans değerleri arasında BAG grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0.364).

Sol göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75 latans değerleri arasında BAG lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0.979).

BAG-BGT: BAG grubu ile BGT grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı

#### **5.1.4.3 N 145 latansı:**

Sağ göz için N145 latans değerleri BAG grubunun ortalaması  $142,63 \pm 8,34$  ms, BGT grubunun ortalaması  $142,7 \pm 8,86$  ms, kontrol grubunun ortalaması  $140,28 \pm 7,8$  ms saptandı.

Sol göz için N145 latans değerleri BAG grubunun ortalaması  $143,3 \pm 11,53$  ms, BGT grubunun ortalaması  $143 \pm 8,43$  ms, kontrol grubunun ortalaması  $140,38 \pm 6,52$  ms saptandı

#### **N145 latans değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında:**

BGT-kontrol: Sağ göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N145 latans değerleri arasında BGT grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,384).

Sol göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N145 latans değerleri arasında BGT grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,373).

BAG-kontrol: Sağ göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N145 latans değerleri arasında BAG grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,403).

Sol göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N145 latans değerleri arasında BAG grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. (p:0,299)

BAG-BGT: BAG grubu ile BGT grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında N145 latans değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı

#### **5.1.4.4 N75-P100 Amplitüd:**

Sağ göz için N75 - P100 Amplitüd değerleri BAG grubunda ortalaması  $13,03 \pm 5,42 \mu\text{v}$ , BGT grubunda ortalaması  $13,20 \pm 5,3 \mu\text{v}$ , kontrol grubunda ortalaması  $15,48 \pm 6,62 \mu\text{v}$  saptandı.

Sol göz için N75-P100 Amplitüd değerleri BAG grubunda ortalaması  $14,22 \pm 5,65 \mu\text{v}$  (5,50-26,0), BGT grubunda ortalaması  $12,80 \pm 4,84 \mu\text{v}$  (5,20-22,10), kontrol grubunda ortalaması  $15,59 \pm 6,30 \mu\text{v}$  (5,90-26,0) saptandı.

N75-P100 amplitüd değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

BGT-kontrol: Sağ göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerleri arasında BGT grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,204).

Sol göz için BGT grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerleri arasında BGT grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,084)

BAG-kontrol: Sağ göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerleri arasında BAG grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,163).

Sol göz için BAG grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerleri arasında BAG grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,516).

**BAG-BGT:** BAG grubu ile BGT grubu karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

*Tablo 7: Olguların BAG (30) – BGT (30) – kontrol (40) gruplarına göre VEP parametrelerinin istatistiksel değerleri*

			<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
P100 Sağ	Latans	Kontrol	40	107,45	1,87	102,00	111,00
		BAG	30	110,03	6,65	100,00	123,00
		BGT	30	111,43	5,88	102,00	126,00
		Total	100	109,42	5,23	100,00	126,00
P100 Sol	Latans	Kontrol	40	107,80	1,84	104,00	110,00
		BAG	30	110,17	6,93	99,00	126,00
		BGT	30	112,33	6,21	104,00	129,00
		Total	100	109,87	5,50	99,00	129,00
N75 Sağ	Latans	Kontrol	40	80,22	4,29	69,30	88,50
		BAG	30	82,12	6,22	69,00	91,50
		BGT	30	82,19	8,34	61,20	105,00
		Total	100	81,38	6,32	61,20	105,00
N75 Sol	Latans	Kontrol	40	81,65	3,21	74,10	86,70
		BAG	30	81,37	7,55	69,90	96,90
		BGT	30	82,98	8,54	68,40	107,00
		Total	100	81,96	6,53	68,40	107,00
N145 Sağ	Latans	Kontrol	40	140,28	7,805	127	157
		BAG	30	142,63	8,340	122	159
		BGT	30	142,70	8,860	128	164
		Total	100	141,71	8,292	122	164
N145 Sol	Latans	Kontrol	40	140,38	6,523	129	154
		BAG	30	143,30	11,537	121	161
		BGT	30	143,00	8,432	126	158
		Total	100	142,04	8,858	121	161
N75-P100 Amplitüd Sağ		Kontrol	40	15,48	6,62	4,40	25,80
		BAG	30	13,03	5,42	4,30	24,40
		BGT	30	13,20	5,39	5,30	26,00
		Total	100	14,06	5,98	4,30	26,00
N75-P100 Amplitüd Sol		Kontrol	40	15,59	6,30	5,90	26,00
		BAG	30	14,22	5,65	5,50	26,00
		BGT	30	12,80	4,84	5,20	22,10
		Total	100	14,34	5,76	5,20	26,00



			<b>Sig.</b>
P100 Latans Sağ	BGT	Kontrol	0,003*
	BAG	Kontrol	0,065
P100 Latans Sol	BGT	Kontrol	0,001*
	BAG	Kontrol	0,116
N75 Latans Sağ	BGT	Kontrol	0,339
	BAG	Kontrol	0,364
N75 Latans Sol	BGT	Kontrol	0,620
	BAG	Kontrol	0,979
N145 Latans Sağ	BGT	Kontrol	0,403
	BAG	Kontrol	0,384
N145 Latans Sol	BGT	Kontrol	0,299
	BAG	Kontrol	0,373
N75-P100 Amplitüd Sağ	BGT	Kontrol	0,204
	BAG	Kontrol	0,163
N75-P100 Amplitüd Sol	BGT	Kontrol	0,084
	BAG	Kontrol	0,516

\*p<0.05

## 5.2 BAG +BGT /kontrol grubu

### 5.2.1 Olguların demografik özellikler:

Hasta grubu (BAG+BGT ) (30+30) kontrol grubu (60) ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hasta grubundaki olguların VKİ ortalaması 28,29±4,13kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubundaki olguların VKİ ortalaması 26.17±3,78kg/m<sup>2</sup> idi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p: 0,004) (tablo 8)

*Tablo 8: Olguların hasta (60)-kontrol (60) gruplarına göre demografik özelliklerin istatistik değerleri*

	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>p</b>
Yaş	Kontrol	60	47,18	11,12	0,653
	Hasta	60	48,08	10,77	
Bel Çevresi	Kontrol	60	81,80	9,50	0,247
	Hasta	60	84,07	11,74	
VKİ	Kontrol	60	26,17	3,78	0,004*
	Hasta	60	28,29	4,13	

\*p<0.05

### **5.2.2 Olguların fizik muayene bulguları:**

Hasta grubundaki olguların sistolik kan basınçları ortalaması 120±9,89 mmHg, kontrol grubundaki olguların ortalaması 113±8,84 mmHg olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(p:0,000)

Hasta grubundaki olguların diyastolik kan basınçları ortalaması 74,0±7,56 mmHg, kontrol grubundaki olguların ortalaması 70,1±7,6 mmHg olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,006)

*Tablo 9: Olguların hasta (60) - kontrol (60) gruplarına göre fiziksel bulguların istatistiksel değerleri*

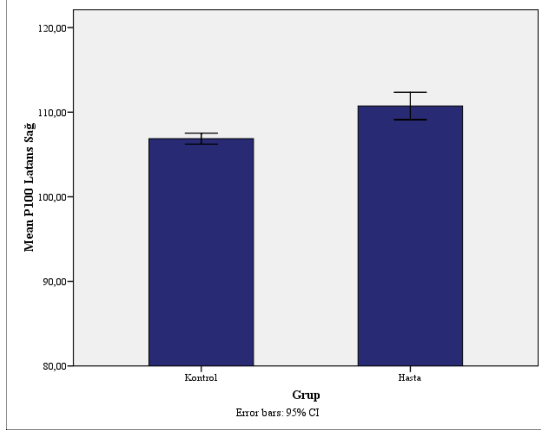
	<b>Grup</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>p</b>
TA Sistolik	Kontrol	60	113,00	8,84	0,000*
	Hasta	60	120,08	9,89	
TA Diyastolik	Kontrol	60	70,17	7,65	0,006*
	Hasta	60	74,08	7,56	

\*p<0.05

### **5.2.3 VEP bulguları**

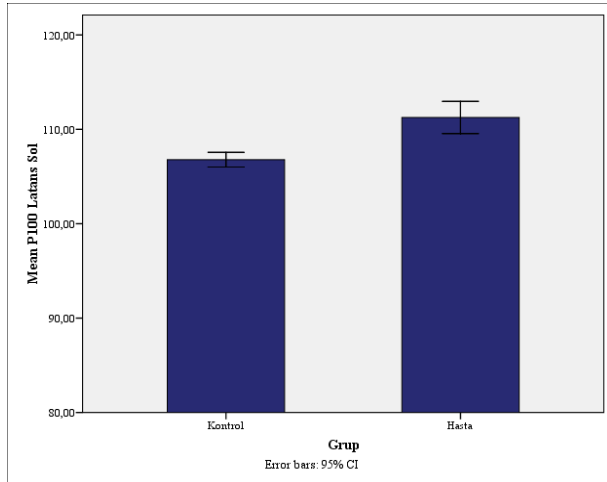
#### **5.2.3.1 P100 latansı**

Sağ göz için P100 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 110,73±6,26 ms, kontrol olgularının ortalaması 106,87±2,51 ms saptandı.



*Şekil 17: Olguların hasta (60) –kontrol (60) gruplarına göre sağ göz P 100 latans değerleri ortalaması*

Sol göz için P100 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 111,25±6,61ms, kontrol grubunun ortalaması 106,78±3,02 ms saptandı.



*Şekil 18: Olguların hasta (60) –kontrol (60) gruplarına göre sol göz P 100 latans değerleri ortalaması*

### P100 latans değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında

Sağ göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P100 latans değerlerinde uzama saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı idi.(p:0.000).

Sol göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında P100 latansta değerlerinde uzama saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,000).

### 5.2.3.2 N75 latansı

Sağ göz için N75 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 82,16±7,30 ms, kontrol grubunda ortalaması 79,96±4,88ms saptandı.

Sol göz için N75 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 82,17±8,03 ms, kontrol grubunda ortalaması 80,55±4,23ms saptandı.

### N75 latans değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında;

Sağ göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N75 latans değerlerinde hasta grubu lehine ılımlı uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,055).

Sol göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N75 latansta değerlerinde hasta grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. (p:0,169).

### 5.2.3.3 N145 latans

Sağ göz için N145 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 142,67±8,53ms, kontrol grubunda ortalaması 140,03±10,69ms saptandı.

Sol göz için N145 latans değerleri hasta grubunda ortalaması 143,15±10,02ms, kontrol grubunda ortalaması 140,07±9,72ms saptandı.

#### N145 latans değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında

Sağ göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N145 latans değerlerinde hasta grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0.139).

Sol göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N145 latans değerlerinde hasta grubu lehine uzama saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. (p:0,009).

#### **5.2.3.4 N75-P100 amplitüd**

Sağ göz için N75-P100 amplitüd değerleri hasta grubunda ortalaması  $13,12 \pm 5,36$ ms, kontrol grubunda ortalaması  $15,33 \pm 6,07$  ms saptandı.

Sol göz için N75-P100 amplitüd değerleri hasta grubunda ortalaması  $13,5 \pm 5,27$ ms, kontrol grubunda ortalaması  $14,92 \pm 6,06$  ms saptandı.

#### N75-P100 amplitüd değerleri istatistiksel karşılaştırıldığında :

Sağ göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerlerinde hasta grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı.(p:0.036)

Sol göz için hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında N75-P100 amplitüd değerlerinde hasta grubu lehine düşme saptandı ancak istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p:0,177).

Tablo 10: Olguların hasta (60) – kontrol (60) gruplarına göre VEP parametrelerinin istatistiksel değerleri

Grup			N	Mean	Std. Deviation	P
P100 Sağ	Latans	Kontrol	60	106,87	2,51	0,000*
		Hasta	60	110,73	6,26	
P100 Sol	Latans	Kontrol	60	106,78	3,02	0,000*
		Hasta	60	111,25	6,61	
N75 Latans Sağ		Kontrol	60	79,96	4,88	0,055
		Hasta	60	82,16	7,30	
N75 Latans Sol		Kontrol	60	80,55	4,23	0,169
		Hasta	60	82,17	8,03	
N145 Sağ	Latans	Kontrol	60	140,03	10,69	0,139
		Hasta	60	142,67	8,53	
N145 Sol	Latans	Kontrol	60	140,07	9,72	0,090
		Hasta	60	143,15	10,02	
N75-P100 Amplitüd Sağ		Kontrol	60	15,33	6,07	0,036*
		Hasta	60	13,12	5,36	
N75-P100 Amplitüd Sol		Kontrol	60	14,92	6,06	0,177
		Hasta	60	13,51	5,27	

\*p<0.05

## TARTIŞMA

Tip 2 diyabet, İnsülin direnciyle birlikte oluşmakta ve kendini ilk olarak prediyabetik dönemle göstermektedir. Bu dönemin tespiti ve buna yönelik önlemlerin alınması hastanın tip 2 diyabete yakalanma olasılığını azaltmakta hatta yok etmektedir.

Prediyabetik dönem (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu) diyabet öncesi dönem olarak tanımlanan önemli bir klinik tablodur. Kötü glisemik kontrolün varlığı göz önüne alındığında prediyabetin de diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını nöropati, nefropati ve retinopati oluşturmaktadır.

DM'de görsel değişikliklerin, makula, retina, optik sinir ve görsel yolları etkileyebilen vasküler ve metabolik bozukluklardan kaynaklandığı bilinmektedir. Santral nöropatinin kesin fizyopatolojisi belli değildir ama diyabetik periferik nöropati patogenezinin benzer bir şekilde multifaktöryel gibi görünmektedir, metabolik ve vasküler faktörleri içermektedir. Santral ve periferik nöropatinin değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testlerden olan evoked potansiyeller uygulanmaktadır. Evoked potansiyellerinden biri olan VEP; DM'lu hastalarda görsel sistemin farklı düzeylerindeki erken vizüel değişikliklerini saptamada faydalı bir elektrofizyolojik yöntemdir ve santral sinir sistemindeki bozuklukların basit, hassas ve invazif olmayan bir metodolojiyle değerlendirilmesini sağlar.

VEP testinin santral görme fonksiyonunu değerlendirmede 3 aşamada faydası mevcuttur. Birincisi striat korteksteki retinotopik haritada santral retinal bölgeden gelen lifler oksipital kortekste yüzeysel yerleşimli iken, periferik bölgeden gelen lifler kalkarin sulkusda derin bölgelerde yerleşmiştir. İkincisi, santral retinada her bir fotoreseptör, bir ganglion hücresi ile ilişkili iken, periferik retinada birden fazla fotoreseptör tek bir ganglion hücresine uyarısını iletmektedir. Böylece primer görme merkezindeki kortikal hücrelerin %50'si santral 10 dereceden gelen uyarıları almaktadır. Sonuncu neden ise, küçük desen uyarıların ancak santral retina tarafından çözümlenebilmesidir<sup>(145)</sup>.

PVEP testi VEP testleri içerisinde klinik amaçlarla en sık kullanılan testtir. VEP incelemesinde en sık P100 dalgası değerlendirilmekle birlikte değişik alanların değerlendirilmesinde faydalı olan N75-N145 dalgaları da diyabet ile ilgili yapılan çalışmalarda incelenmiştir. P100 dalga formu striate ve peristriate oksipital kortekste, primer vizüel korteksin aktivasyonuna bağlı olarak ve ayrıca talamokortikal liflerin deşarjına bağlı üretilir. N75 fovea'nın ve primer vizüel korteksin aktivitesini yansıtırken N145 vizüel asosiyasyon alanının aktivitesini yansıtır<sup>(153)</sup>.

P100 latansın oluşumunda iki faktör rol oynamaktadır, birincisi en içteki retina tabakalarının disfonksiyonu ile ilgilidir. İkincisi ise retina sonrası RCT nöral iletim bozukluğu ile ilgilidir<sup>(154)</sup>. VEP testi ile elde edilen dalga morfolojisi ve dalgaların amplitüd ve latans değerleri daha az değişkendir<sup>(159)</sup>.

Yapılan çalışmalarda özellikle elde edilen latansların daha anlamlı ve önemli olduğu vurgulanmıştır. Oken ve ark. tek başına latans değerinin, tek başına amplitüd değerinden daha güvenilir olduğunu, normal bir kişide latansın, seanslar arasında %2–5 arasında değişirken, amplitüd değerlerinin %25'lere kadar değişkenlik gösterebileceğini belirtmişlerdir<sup>(160)</sup>. Sokol ve ark. latansın klinik olarak önemli olduğunu, çünkü bir hastanın latansının kendi yaş grubu normalleri ile karşılaştırılabileceğini, amplitüdlere ise, daha çok interokuler farklılıkları değerlendirmede faydalı olacağını belirtmişlerdir<sup>(161)</sup>.

Diyabette periferik sinirlerin, hastalığın klinik öncesi döneminde bile tutulabildiği bilinmektedir. Ancak santral nöropatinin varlığı son zamanlarda



tanımlanmıştır ve periferik sinirlerin aksine optik sinir lezyonlarının diyabette yaygın bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir<sup>(162)</sup>.

Diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda tanımlanan VEP latans değişim oranları %9 ile %67 arasında değişmektedir. Deneysel çalışma ve otopsi verilerinde optik sinirde hem aksonal dejenerasyon, hem segmental demyelinizasyon olduğu gösterilmiştir<sup>(163)</sup>.

DR'nin kan-retina bariyerinde parçalanmaya sebep olan artmış kan glukozu yoluyla vasküler bir etiyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu bozulma retinada iskemiye yol açar. Hipergliseminin oksidatif stresi arttırarak apoptozis, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi olaylara yol açtığı ve bunların da retinada hasara yol açarak DR'ye neden olduğu saptanmıştır. DR'de yaygın akson kaybı olup, iskeminin direk etkisi, retinal ganglion hücre kaybına bağlı Wallerian dejenerasyon ve aksonların canlılığı için gerekli olan oligodendrositlerin ölümüne bağlı demyelinizasyon gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır<sup>(164)</sup>.

Timothy ve arkadaşları diyabette, bazı retinal ganglion hücrelerinin öldüğünü ve bazılarının yapı değişikliği gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Hücrelerin ölmesi veya yapısal anormallikler geliştirmesi ile ilgili moleküler mekanizma henüz kesin olarak belli değildir. Ancak inflamasyon, eksitotoksisite ve oksidatif stress sorumlu tutulabilmektedir<sup>(165)</sup>.

IL-1, IL-6, lösemi inhibitör faktör (LIF), siliyer nöro-trofik faktör (CNTF), TNF- $\alpha$  ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) gibi nöropoietik sitokinlerin santral sinir sisteminde birikimi görme yollarındaki iletimi muhtemelen geciktirmektedir; bu durum, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetiklerde saptanan VEP'te latans gecikmelerinin olası sebebidir. Diyabet süresinin uzamasıyla, bu mediatörlerin akümüasyonu da artar ve bu, daha kısa süreli diyabeti olan hastalarla karşılaştırıldığında uzun süreli diyabeti olan diyabetik hastalarda latanslardaki gecikmeyi daha da arttırabilir<sup>(166)</sup>.

Deneysel çalışma ve otopsi verilerinde optik sinirde hem aksonal dejenerasyon, hem segmental demyelinizasyon olduğu gösterilmiştir. Latans gecikme sebebi olarak gösterilebilir<sup>(163)</sup>.

Literatüre bakıldığında; Diyabeti olan olgularda elde edilen VEP incelemesi ile P100 latansına ilişkin, çeşitli serilerde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu çalışmalarda retinopatisi olan ve olmayan farklı hasta grupları alınmıştır .

NPDR'si olan olgularla yapılan çalışma serilerine bakıldığında; Collier'in hafif periferal nöropatili insüline bağımlı diyabetes mellitus'lularında (IDDM) yaptığı çalışmasında VEP latansında önemli bir değişiklik saptanmazken <sup>(167)</sup> Crillo ve arkadaşlarının yaptığı diyabetli çocuklarda ve erişkinlerle yaptığı çalışmada %30 <sup>(168)</sup>, Khardori'nin çalışmasında tip 1 DM hastalarla yaptığı çalışmada %15 <sup>(169)</sup>, Ponte'nin İDDMli hastalarda yaptığı çalışmasında %20 <sup>(170)</sup>, Algan'ın diyabetli hastalarla yaptığı çalışmasında %28 oranında P100 latansında uzama olduğu belirlenmiştir <sup>(171)</sup>.

Javad Heravian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPDR olan 20 hasta ve fundus fotograflamasında herhangi bir retinopati saptanmayan 20 olguyu içeren 40 diyabetik hastada VEP kaydı yapılmış. Hem retinopatisiz diyabetik olgularda hem de NPDR'li diyabetik olgularda kontrollerdekine göre anlamlı bir şekilde daha uzun P100 latansı saptanmış (her iki karşılaştırma için  $P < 0.001$ ). Diyabetik olgularda N75 ( $P = 0.037$ ) ve P100 ( $P = 0.001$ ) amplitüdlerinde anlamlı bir azalma saptanmış <sup>(172)</sup>.

Rajesh ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı VEP çalışmasında P100 latansının uzadığı ve amplitüdünün azaldığı saptanmış <sup>(173)</sup>.

Farklı olarak DR'si bulunmayan olguları içeren serilerde yapılan araştırmalarda da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Collier'in yaptığı 2 değişik çalışmada, DR'si olmayan olgularda VEP 'te ılımlı latans uzama saptanmış olup istatikselsel olarak anlamlı değişiklik izlenmediği belirtilmiştir <sup>(174,175)</sup>. Papakostopoulos'un yaptığı çalışmada ise DR'si olmayan ve hafif background DR'si olan olgular karşılaştırılmış ve her iki grupta da VEP

latansında belirgin uzama olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı vurgulanmıştır<sup>(176)</sup>. Uccioli'nin çalışmasında da yeni tanınan ve diyabetik retinopatisi olmayan IDDM'lularda VEP latansında patoloji saptanmış ve optik sinir iletiminin erken tutulumu olduğu ileri sürülmüştür<sup>(177)</sup>. Parisi'nin çalışmalarında da yeni tanınan IDDM'lu grupta latans uzaması ve ayrıca DR'si olmayan IDDM'lu grupta anlamlı VEP patolojisi olduğu ve DR'si olanlarda bu bozukluğun daha belirgin olduğu bildirilmiştir<sup>(178,179)</sup>.

Hastalık süresi üzerine yapılan çalışmalarda; yeni tanınan veya kısa süreli IDDM'u olan olgularda dahi VEP latansındaki uzama ve amplitüddeki azalmanın olduğu bunun da optik sinirde sinirsel iletimin azalmış hızına bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu da bize hastalığın erken döneminde bile görsel yolun sinirsel iletiminin öncelikle etkilendiğini göstermektedir.

Karlıca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabet tanısı alan 45 hasta çalışmaya alınmış ve yıllık VEP takibi yapılmıştır. Yıllar içerisinde VEP latansında progresif artış olduğu görülmüştür. Bu progresif artış ve bu artışın DR bulguları, oftalmoskopik olarak saptanabilir duruma gelmeden VEP ile ortaya çıkmıştır. Böylelikle erken dönemde retinal ganglion hücre hasarı olduğunu göstermişlerdir. VEP testindeki latansın uzaması ile paralel olarak progresif retinal ganglion hücre hasarının olduğu ileri sürülmüştür<sup>(180)</sup>. Benzer şekilde Gayathri ve arkadaşları tip 2 DM tanısı alan hastalarda hastalık süresi, metabolik kontrol ile VEP'teki latansın korelasyonunu değerlendirmiştir. Tip 2 diyabetli 40 hasta ve 20 kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM grubunda kötü metabolik kontrolü olan hastaların latanslarının, iyi glisemik kontrolü olan hastalara göre latanslarında artış olduğunu göstermişlerdir. Diğer çalışmada olduğu gibi (karlıca v ark) benzer şekilde hastalık süresi uzadıkça diyabet hastalarında VEP latanslarında bir uzama ve amplitüdde azalma olduğu gösterilmiştir<sup>(181)</sup>.

Deepika ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farklı hastalık sürelerine sahip her biri 30'ar kişilik gruplardan oluşan 3 grup tip 2 diyabet hastası 30 kişiden oluşan kontrol grubuyla kıyaslanmış, diyabetik hastalarda hem N75 hem de P100 latanslarında uzama olduğu görülmüştür. Aynı zamanda P100

latanslarında uzama olduğu görülmüştür. P100 latansındaki uzama ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki olduğu ve süre ile latans arasında korelasyon olduğu görülmüştür<sup>(182)</sup>.

Rodarte ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEP yanıtlarının latansı, retinal ganglion hücrelerinin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür<sup>(183)</sup>.

Diyabet ve retinopati ile ilgili farklı birçok çalışma mevcut iken prediyabet üzerine yapılan çalışmalar çok azdır veya sınırlıdır. Mikrovasküler lezyonlar başlamadan önce diyabetik gözlerin nöral retinası, fundus fotografisi ile tespit edilemeyen gizli kalmış fonksiyonel değişikliklere uğrar<sup>(184)</sup>. VEP yanıtlarının analizi bu tür diyabetik değişikliklerin erken tanısını sağlayabilir ve tedavi esnasında prognozu belirleyebilir<sup>(185)</sup>.

Prediyabet ve retinopati gelişimi konusu ile ilgili olarak farklı metodlarla retinopati incelemesi yapılmıştır. DPP çalışmasında retinopati değerlendirilmesi için fundus fotoğraflama oftalmoskopisi yöntemi kullanılmıştır. BGT lı bireylerin %7.9 da, diyabetik hastaların %12.6'sında DR izlenmiştir<sup>(16)</sup>.

Diyabet makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları olan global bir sağlık sorunudur. Prediyabetik dönem (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu) diyabet öncesi dönem olarak tanımlanan önemli bir klinik tablodur. Diyabetik hastalardaki en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biri DR'dir. Diyabetli hastalarda görsel sistemin farklı düzeylerindeki fonksiyonel bozuklukları belirlemek testler sayesinde mümkün olabilmektedir. Bu testlerden biri olan VEP; diyabette erken vizüel değişikliklerin faydalı bir elektrofizyolojik göstergesi ve santral sinir sisteminin değerlendirilmesi için kullanışlı, invazif-olmayan araçlardır. Diyabet gelişmeden önce komplikasyonlar prediyabet döneminde ortaya çıkmaya başlayabilir. Diyabetin kronik komplikasyonları arasında yer alan retinopatinin prediyabet döneminde oftalmoskopik olarak saptanmadan önce VEP te latans uzaması şeklinde ile bulgu verebilir.

Literatüre bakıldığında DM hastalarında yapılan VEP çalışmaları mevcut olup prediyabetli hastalarda VEP çalışmasına rastlanmamıştır. Prediyabet döneminde retinopati bulgularının oftalmoskopik inceleme ile saptanabilir duruma gelmeden önce VEP testi ile retinal ganglion hücrelerinde dejenerasyonu ve progresyonu saptama amacı ile bu çalışmaya görme veya diğer sistemler ile ilgili hiçbir yakınması olmayan rutin kontrolleri sırasında BAG ve BGT tanısı alan olgular alındı. Bu olgulardan elde edilen VEP'lerde latans ve amplitüd değerlerindeki değişkenliklerin değerlendirilmesi amaçlandı. Farklı patofizyolojilere sahip BAG ve BGT de santral sinir sisteminde hasar başlayıp başlamadığı, VEP'te saptanan latans ve amplitüd değerlerindeki değişikliklerin prediyabet döneminde etkilenip etkilenmediğini araştırılması planlandı. VEP'in prediktif değer olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve erken dönemde görsel ve makuler yollarda nörodejenerasyon saptanmasında ve progresyon takibinde kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmesi planlandı.

Çalışmamızda birincil amaç herhangi bir yakınması olmayan ve rutin kontrollerinde laboratuvar testlerinde BAG - BGT tanısı alan olgularda; VEP ile retina ganglion hücrelerinde hasar gelişip gelişmediğini ve retinopati gelişme olasılığını değerlendirmektir. Dolayısı ile VEP'te değişiklik olup olmamasını, değişiklik oluyorsa prediyabetik hastalarda retinopati gelişimi açısından prediktif değer olarak kullanılıp kullanılmayacağına araştırılması amaçlandı.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde BAG ve BGT tanısı alan toplam 60 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada iki hasta (BGT ve BAG) ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Hasta gruplarından BAG grubunda 30 hasta (21 kadın, 9 erkek) ve BGT grubunda 30 hasta (23 kadın, 7 erkek) yer aldı. Yaş ve cinsiyet faktörünü ortadan kaldıracak şekilde kontrol grubu belirlendi. Kontrol grubu toplam 60 olgudan oluşuyordu. Hem kontrol grubu hem hasta grubu 44 kadın, 16 erkekten oluşmaktaydı. Tüm grupların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik ve göz muayenesi yapıldı. Ardından tüm prediyabetik hasta gruplarına retinopati gelişimi açısından VEP yapıldı.

Çalışmamızda öncelikle BAG, BGT ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup incelendi, hasta grupları ayrı ayrı kontrol grubu ile değerlendirilmek istendiğinde istatistiksel incelemelerdeki kurala uygun olarak kontrol grubu olgu grubundan 1.5 kat fazla olabileceğinden kontrol grubunun hepsi alınamadı. Cinsiyet ve yaşa uygun olarak kontrol grubundan 40 olgu çalışmaya alındı. BAG - BGT grupları kendi arasında da karşılaştırıldı. Aynı zamanda hasta grupları birlikte alındığında toplam 60 olgu, kontrol grubu (toplam 60 olgu) ile de karşılaştırıldı.

BGT grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKİ istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Claudio L ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği gibi VKİ arttıkça p100 latansında uzama olduğu bildirilmiştir<sup>(186)</sup>.

Çalışmamızda yaş faktörü istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Değişkenlerden olan yaş ve cinsiyetin veriler üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Fizik muayene bulgularından olan TA açısından da farklılıklar saptanmıştır. Kan basıncı açısından değerlendirildiğinde hem BAG hem de BGT grubunda sistolik kan basıncı üzerinde anlamlı bulunmuştur.

Sağ göz için BAG grubunda ortalama P 100 latansı 110,03 iken BGT grubunda ortalama 111,43 kontrol grubunda 107,75 sol göz için BAG grubunda ortalama p 100 latansı 110,17, BGT grubunda 112,33 kontrol grubunda 107,80 saptanmıştır. Hem sol göz hem de sağ göz için BGT grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p=0,003,p=0,001) BAG grubunda ise hem sağ hemde sol göz için kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P 100 latans değeri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu değerler bize BGT grubunun diyabet grubuna benzer şekilde p 100 latanslarında belirgin uzama olduğunu göstermiştir. BGT grubundaki hastaların retinopati açısından daha dikkatli olunmasını, kontrollerinin yapılmasını, ileri tetkik edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hem N 75 hem de N 145 latanslarında anlamlı patoloji saptanmamış, hem BAG hemde BGT grubunda latans açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı patoloji saptanmamıştır. Bu da bize N75

ve N145 ile uyumlu bölge olarak tanımlanan foveada ve primer vizüel korteksin vizüel asosiyasyon alanının aktivitesinde etkilenme olmadığının göstergesidir. Çalışmamızda her bir grup farklı olarak değerlendirilmekle birlikte ayrıca hasta (BAG+BGT)-kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Hasta grubu kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde hem VKI, hem sistolik, hemde diastolik kan basıncı ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer şekilde hem sağ hemde sol göz için hasta grubu-kontrol grubu karşılaştırıldığında P100 latansında uzama olduğu ve istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu dikkati çekmektedir.

Amplitüd değerleri incelendiğinde; sağ gözde amplitüdde istatistiksel açıdan farklılık saptanırken, sol gözde bu farklılık saptanmamıştır. Bu da bize amplitüd güvenilirliğinin latans kadar yüksek olmadığı ve duyarlılığının düşük olduğunu göstermiştir.

Yaptığımız elektrofizyolojik çalışmalar ile prediyabet döneminde de retinopati varlığını belirlemede vizüel evoked potansiyelin prediktif değer olarak kullanılabileceği gösterildi. VEP latansında uzama bize nörodejenerasyonun başladığının da göstergesidir. Nörodejenerasyon ve yapılan tedavilerle oluşabilecek rejenerasyon açısından takibi VEP ile mümkün olacaktır. VEP incelemesi ve elde edilen değerler prediktif bir faktör olarak kullanılabilir. Böylelikle olgularda diyabet ve retinopati gelişimi açısından takibe alınması mümkündür. Erken dönemde tedavisinin yapılması ve olası komplikasyonlardan korunma açısından da ek katkıda bulunulacaktır.

## SONUÇLAR

Prediyabetin erken tanı ve tedavisi toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Prediyabetin diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Prediyabetin erken tanı ve tedavisi retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonların da gelişiminin önlenmesi progresyonun yavaşlatılması komplikasyonların ortadan kaldırılması yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır.

Bizim çalışmamızda BAG ve BGT olgularında; retinopati varlığını spesifik elektrofizyolojik testler ile değerlendirerek retinal ganglion hücrelerinin hasarlarının varlığı ve nörodejenerasyon varlığının gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda yer alan hiçbir hastanın görme ile ilgili şikayeti, sistemik hastalığı, nörodejenerasyona neden olabilecek nörodejeneratif hastalıkları (Parkinson, Demans gibi...), nörotoksik olduğu bilinen ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm bu nedenlerden dolayı elde edilen elektrofizyolojik sonuçlar sadece prediyabetin etkileri olarak yorumlanabilir. Elde edilen sonuçlar sonrası VEP gibi basit ve noninvaziv yöntemle erken dönemde dahi nörodejenerasyonun başladığı gösterildi.

Ayrıca VEP bulgularının prediyabet döneminde etkilenmeye başlaması hem DR gelişimi açısından değerlendirmede hem de takibinde faydalı olabilecek noninvaziv, kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Prediyabetik olgulardaki çalışmamız sonrasında VEP incelemesi 'diyabetik retinopati' belirlenmesi ve takibinde geçerli bir yöntem olarak kabul



edilebilir. Böylelikle DR komplikasyonlarını büyük ölçüde önlenmesine katkıda bulunulacaktır.

VEP, klinik görsel yakınması olmayan, oftalmoskopik olarak hiçbir retinopati bulgusu saptanmamış prediyabetik hastalarda santral optik yollardaki erken değişiklikleri tespit etmek için duyarlı, güvenilir, invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Prediyabet tanısı alan hastalarda hastalığın erken tanısının yanısıra takipleri ile birlikte düzgün bir hastalık yönetimi sağlanabilmesi açısından VEP; özellikle nörodejenerasyonun erken dönemde değerlendirilmesi açısından önemlidir ve tarama testlerine eklenmelidir.

## ÖZET

### **BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI OLAN OLGULARDA GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLERLE GÖRME YOLLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Prediyabetik dönem (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu) diyabet öncesi dönem olarak tanımlanan önemli bir klinik tablodur.

Bu çalışmada amaç herhangi bir yakınması olmayan ve laboratuvar testlerinde bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanısı alan olgularda retinopati gelişip gelişmediğini ve VEP ile retina ganglion hücrelerinde hasar gelişip gelişmediğini değerlendirmektir. Dolayısı ile VEP'te değişiklik olup olmadığının, değişiklik oluyorsa prediyabetik hastalarda retinopati gelişimi açısından prediktif değer olarak kullanılıp kullanılmayacağı, retinopati mekanizmasına ışık tutup tutmayacağının araştırılması amaçlanmıştır.

Prospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerinde bozulmuş açlık glukozu (BAG ) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı konmuş toplam 60 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışmada iki hasta ve bir kontrol grubu oluşturuldu. Hasta gruplarından BAG grubunda 30 hasta (21 kadın, 9 erkek) ve BGT grubunda 30 hasta (23 kadın, 7 erkek) yer aldı. Toplam prediyabet hasta grubunda 60 hasta (44 kadın, 16 erkek) yer aldı. Kontrol grubunda yaş ve cinsiyet faktörünü ortadan kaldıracak şekilde toplam 44 kadın, 16 erkekten oluşmaktaydı. Tüm grupların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik ve göz muayenesi (görme keskinliği ve göz dibi bakısı) yapıldı. Ardından prediyabetik hasta gruplarına retinopati gelişimi açısından VEP yapıldı.

Biz çalışmamızda herhangi bir göz şikâyeti olmayan yeni tanı almış BGT 'li olgularda VEP'de P100 latans değerlerinde uzama saptadık. Yaptığımız elektrofizyolojik çalışmalar ile prediyabet döneminde de retinopati varlığını belirlemede VEP'in prediktif değer olarak kullanılabileceğini belirledik.

**Anahtar kelimeler:** Bozulmuş açlık glukozu, Bozulmuş glukoz toleransı, Vizüel Evoked Potansiyel, prediyabet

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF VISUAL PATHWAYS USING VISUAL EVOKED POTENTIALS IN THE SUBJECTS WITH IMPAIRED FASTING GLUCOSE AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE**

Pre-diabetic stage (impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose) is an important clinical presentation defined as pre-diabetic period.

Aim of the present study was to evaluate whether retinopathy developed in the patients with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in the laboratory test without any symptom and whether injury occurs in the retinal ganglion cells using patterned visual evoked potentials. Thus, it was aimed to investigate whether alterations occurred in visual evoked potentials, if alterations occurred whether they could be used as predictor for development of retinopathy in the pre-diabetic patients and whether they could clarify mechanism of retinopathy.

This prospective study was conducted on 60 patients presenting to Neurology and Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinic of Hospital of Celal Bayar University with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. In the present study, two groups of patients and one control group was created. In the groups of patients, the group of impaired fasting glucose (IFA) included 30 patients (21 women, 9 men) and the group of impaired glucose tolerance (IGT) included 30 patients (23 women, 7 men). The total pre-diabetic patient group included 60 patients (44 women, 16 men). To eliminate the age and gender factor the control group consisted of 44 women and 16 men. All groups gave detailed history and underwent physical and ophthalmological examination (visual acuity and funduscopy exam). Then, pre-diabetic patient group underwent examination with visual evoked potentials for detection of development of retinopathy.

In the present study, we found increases in latency of P100 in visual evoked potentials in the patients with newly diagnosed IGT without any ophthalmological symptom. By the means of electrophysiological studies, we found that visual evoked potential might be used with predictive value in determining presence of retinopathy in the pre-diabetic stage

**Keywords:** Prediabetes, Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance, Visual Evoked Potential

## KAYNAKLAR

- 1- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290.
- 2- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based colrapt. *Neurology* 1992:817-824.
- 3- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study Monograph: An ophthalmolgical and epidemiological study of cataract, glaucoma,diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in general population of adults. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
- 4- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV. Ten years incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;12:1217-1228.
- 5- International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement.Report of an Expert Consensus Workshop. *Diabet Med* 2002;19:708-23
- 6- Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased Serum Concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol Are Associated With Increased Risk of Progression to Impaired Fasting Glucose and Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(5):1361-1367
- 7- Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, American diabetes association.Standarts of medical care in diabetes-2014.*Diabetes care* 2014;37 Suppl 1:S14-80

- 8- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013.
- 9- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47:1396-402
- 10- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, Saydah SH, Williams DE, Geiss LS, Gregg EW. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29:1263-1268.
- 11- Satman I, Yilmaz MT, Sengül A, Salman S: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556,
- 12- Satman I, Omer B , Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.
- 13- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *DiabetMed* 2002; 19(9): 708-723
- 14- Abstracts of the 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris, France, 24–29 August 2003. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl. 2): A1–471.
- 15- Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999; 22: 399-402
- 16- ‘Diabetes Prevention Program’ Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the ‘Diabetes Prevention Program’. *Diabet Med* 2007;24:137-44

- 17- Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145-50
- 18- Pang C, Jia L, Jiang S, et al. Determination of diabetic retinopathy prevalence and associated risk factors in Chinese diabetic and pre-diabetic subjects: Shanghai diabetic complications study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:276-83
- 19- Bock G, et al. Pathogenesis of Pre-Diabetes; Mechanisms of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in People With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*, 2006; 55: 3536-3549.
- 20- Raji A, Gerhader-Herman M, Warren M, et al. Insulin Resistance and Vascular Dysfunction in Nondiabetic Asian Indians. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(8):3965–3972.2004.
- 21- Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 10th Edition, 2011
- 22- Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. *Eur J Clin Invest* 1998; Supplement 2: 8-13
- 23- Creager MA, Liang C-S, Coffman JD. Beta adrenergic-mediated vasodilator response to insulin in the human forearm. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235: 709-714.
- 24- Defronzo R. A. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes And Atherosclerosis: The Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53:1270–1287.
- 25- Kılıç T. Obezite İle İlişkili Oksidatif Stresin Altında Yatan Mekanizmalar: Leptin Ve Adiponektinin Rolü. *Anadolu Kariyol Dergi* 2010; 10:397-9
- 26- Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan;7(1):2-8.



- 27- Wittmann I, Soltész G, Jermendy G, Nagy J. [Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance] *Orv Hetil.* 2004 Nov 7;145(45):2267-72.
- 28- Matsui K, Oda T, Nishizawa E, et al. Pancreatic function of spontaneously diabetic torii rats in pre-diabetic stage. *Exp Anim* 2009;58:363-74
- 29- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94.
- 30- Satman I. Diabetes Mellitus Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler ve Belirlenme Gerekçeleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15.
- 31- Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntas Y, Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus.* Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001:236-245
- 32- Davies MJ, Raymond TN, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000;17:433-440.
- 33- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-1139.
- 34- Tripathy D, Carisson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from Botnia Study. *Diabetes* 2000;49:975-980.
- 35- Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197-2203.
- 36- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.

- 37- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu 2013:15-24
- 38- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 1997;20:537-44
- 39- Diabetes Prevention research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. N Eng J Med 2002;346:393-403
- 40- Uusituba M, Lindi V, Louheranta A, et al. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long- Term Improvement in Insulin Sensitivity by Changing Lifestyles of People with Impaired Glucose Tolerance. Diabetes 2003;52:2532-2538
- 41- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. For the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-2077
- 42- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects(XENDOS) study; a randomized study of orlistat as an adjunct to life style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-61
- 43- Davidson J. K.: Clinical Diabetes Mellitus, Diabetic Eye Disease, Thime Medical Publishers, 1991 p: 427-444
- 44- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 2004;27(10):2540-53.
- 45- Özçetin H. Pratik göz hastalıkları. 2nci Baskı, Bursa:F. Özsan Matbaacılık Ltd Şti, 2000:111-2.
- 46- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.

- 47- XIV Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112(9):1217-28.
- 48- Bresnick GH. Diabetic macular edema, a review. Ophthalmology 1986;93(7):989-97
- 49- Aabey . Diabetik retinopatide okuler hemodinamik değişiklikleri renkli doppler ile değerlendirilmesi. ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Adana 2010
- 50- Mutlu S. Diyabetik retinopatide orbital kan akımı değişikliklerinin renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.B.D Uzmanlık Tezi 2014
- 51- Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992;15(12):1875-91.
- 52- Demir K.A, Alim S. The relationship between diabetic retinopathy and systemic factors. J Clin Anal Med 2014;5(6):530-536.
- 53- J.J. Kanski Retinanın Vasküler Hastalıkları Klinik Oftalmoloji 4. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 12. Bölüm 2001 ;463–79.
- 54- Raman R, VEPTa A, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in subjects with suboptimal glycemic, blood pressure and lipid control. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, Report 33). Curr Eye Res 2012;37(6):513-523.
- 55- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-713.
- 56- Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. Surv Ophtalmol 2013;58(2):127-142.
- 57- Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. Clin Nephrol 2007;68(2):81-86

- 58- Ballone E, Colagrande V, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F. probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med* 2003;22(24):3889-3897..
- 59- Romero Aroca P, Salvat Serra M, Mendez Marin I, Martinez Salcedo I. [Is micro albuminuria a risk factor for diabetic retinopathy?] ]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(7):680-684.
- 60- Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(10):1686-1689
- 61- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(6):479-486
- 62- Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2007;30(6):1437-1441.
- 63- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-1265.
- 64- Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Shamanna BR, Nutheti R, Rao GN, Thomas R Risk factors for diabetic retinopathy: Findings from The Andhra Pradesh Eye Disease Study *Clin Ophthalmol* 2007;1:475-482.
- 65- Muhlhauser I. Cigarette smoking diabetes:an update. *Diabet Med* 1994;11: 36-33
- 66- Howard A, Arnsten J, Gourevitch M. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus. *Ann Int med* 2004;3:211-216.
- 67- Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy 3. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch .Ophthalmol* 102:527-32 1984

- 68- Günalp I. Diabetik retinopatide son gelişmeler. T Klin Oftalmoloji 1993;2(1):1-2.
- 69- Moreno a, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. Nutr. Hosp. 2013;28 Suppl 2:53–6
- 70- Tıbbi Retina. (2009). Diyabetik Retinopati Epidemiyolojisi ve Patogenezi, Türk oftalmoloji derneği eğitim yayınları no:10, 1. Baskı, s:151-173
- 71- Kowluru, R. A., & Chan, P. S. (2007). Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res*, 2007, 43603.
- 72- Motiejunaite, R., & Kazlauskas, A. (2008). Pericytes and ocular diseases. *Exp Eye Res*, 86(2), 171-177
- 73- D'Amico DJ. Diseases of the retina. N Engl J Med. 1994;331:95–106.
- 74- Karakuş Hacıoğlu Gülay.Diyabetik retinopatik hastalarında panretinal fotokoagülasyonun maküla kalınlığına etkisini OCT (optik koherans tomografi) ile değerlendirilmesi.Uzmanlık tezi,On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Göz hastalıkları A.B.D Samsun 2014
- 75- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. Lancet 2010;376(9735):124-36. Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS, Ola MS.Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy. Curr Opin Ophthalmol 2009;20(6):532-8.
- 76- Sibel Kadayıfçılar; Güncel bilgiler ışığında diyabetik retinopati patogenezi; Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2014;7(2):6-11
- 77- Liwei, Z., Chen, B., & Tang, L. (2011). Metabolic memory: mechanisms and implications for diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 96(3), 286-293.
- 78- İnan S.Diyabetik retinopati ve etiopatogenezi. Kocatepe Medical Journal 2014;15(2):207-217
- 79- Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nevre in relation to peripheral nerve function and

- clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2000;17:259-268
- 80- Kador PF, Akagi Y, Takahashi Y, et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1301-1309.
- 81- Barnett AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. *Eye* 1993;223-227.
- 82- Murray R.K. Mayes P.A. Pentoz Fosfat Yolu ve Heksoz metabolizmasının Diğer yolları Harper' in Biyokimyası Barış Kitapevi Bölüm 1993;22:246–247.
- 83- Greene DA, Lattimer SA, Sima AA: Sorbitol, phosphoinositides, and sodiumpotassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
- 84- Chung SS, Chung SK. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. *Curr Drug Targets* 2005;6(4):475-86.
- 85- Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53(9):2404-11
- 86- Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy. Old concepts and new questions. *Eye* 2002;16(3):242-60.
- 87- Frank, R. N. (1991). On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology*, 98(5), 586-593.
- 88- Ceriello, A., Ihnat, M. A., & Thorpe, J. E. (2009). Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*, 94(2), 410-415.
- 89- Kanski J.J. Retinal Vascular Disease Clinical Ophthalmology 6th Elseveir Limited. 2007; 16;566–584.

- 90- Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984;101:527-537.
- 91- Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Cytosolic NADH/NAD, free radicals and vascular dysfunction in early diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40 Suppl 2:S115-7.
- 92- Madsen Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(4):315-27.
- 93- Kern TS, Kowluru RA, Engerman RL. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes or galactosemia: ATPases and glutathione. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(7):2962-7.
- 94- Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32(8):595-603.
- 95- Agardh CD, Agardh E, Hultberg B, Qian Y, Ostenson CG. The glutathione levels are reduced in Goto-Kakizaki rat retina, but are not influenced by aminoguanidine treatment. *Curr Eye Res* 1998;17(3):251-6.
- 96- Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRG-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2):H219-25
- 97- Haefliger IO, Flammer J, Beny JL, Luscher TF. Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(2):209-25.
- 98- Kowluru, R. A., & Chan, P. S. (2010). Metabolic memory in diabetes - from in vitro oddity to in vivo problem: role of apoptosis. *Brain Res Bull*, 81(2-3), 297-302.
- 99- Türkseven Kumral E. Diffüz diyabetik maküla ödeminde triamsinolon asetonidin etkinlik ve komplikasyonları. Uzmanlık tezi, Şişli Etfal eğitim ve araştırma hastanesi göz hastalıkları kliniği, İstanbul, 2008

- 100- Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes. *J Mol Med* 1998;76:21-23.
- 101- Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus, *Annu Rev Biochem.* 1981;50:385-432.
- 102- Türedi N. Başlangıç ve Nonproliferatif Diyabetik Retinopatide Kalsiyum Dobesilat kullanımının Oküler Kan Akımı Üzerine Etkisi; Karadeniz Üniversitesi Göz Hastalıkları A.B.D Trabzon 2013
- 103- Kanski J.J. Akkiz maküla hastalıkları, *Klinik oftalmoloji.* Güneş tıp kitapevi, 7. Baskı, Ankara, 2011;601-611
- 104- Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55(6):498-510.
- 105- Gerald P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 2010;106(8):1319-31.
- 106- Pierce EA, Foley ED, Smith LE. Regulation of vascular endothelial growth factor by oxygen in a model of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol.* 1996 Oct.114(10):1219–28.
- 107- Simo, R., & Hernandez, C. (2008). Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*, 51(9), 1574-1580.
- 108- Idris, I., & Donnelly, R. (2006). Protein kinase C beta inhibition: A novel therapeutic strategy for diabetic microangiopathy. *Diab Vasc Dis Res*, 3(3), 172-178.
- 109- Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;3(8):839-41.
- 110- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331(22):1480-7



- 111- Nguyen, Q. D., Tatlipinar, S., Shah, S. M., Haller, J. A., Quinlan, E., Sung, J., et al. (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 142(6), 961-969.
- 112- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837-853.
- 113- Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complicat* 2012;26(1):56-64.
- 114- Kern TS. Contributions of Inflammatory Processes to the Development of the Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:95-103
- 115- Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al. Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion in vivo. *Am J Pathol* 2002;160(2):501-9.
- 116- Limb GA, Hickman-Casey J, Hollifield RD, Chignell AH. Vascular adhesion molecules in vitreous from eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(10):2453-7.
- 117- Mocan MC, Kadayifçılar S, Eldem B. Elevated intravitreal interleukin-6 levels in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2006;41(6):747-52.
- 118- Mohamed Q, Wong TY. Emerging drugs for diabetic retinopathy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13(4):675-94.
- 119- Vasilaki A, Thermos K. Somatostatin analogues as therapeutics in retinal disease. *Pharmacol Ther* 2009;122(3):324-33.

- 120- Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J. Clin. Invest.* 1998;102:783–91.
- 121- Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1993;100:1147–51.
- 122- Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol. Med.* 1995;1:527–34.
- 123- Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2013; 14(2):2559-72.
- 124- Misra GP, Imai H, Singh RJ, Lowe T, Gardner TW . Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Retinal Pharmacotherapy.* In: Nguyen Q, Rodrigues E, Farah M, Mieler W, eds. Elsevier: Saunders; 2010. p.133-6.
- 125- Aiello LM: Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic Practice of Ophthalmology, WB. Saunders Company 1994:747-760 retinopathy and macular edema. In Albert DM and Jakobiec FA. ed. Principles and.
- 126- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-82.
- 127- Pandit, RJ, Taylor, R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabet. Med.* 2000; 17: 693-699.
- 128- Aiello LM, Cavallerano JD, Aiello LP, Bursell SE. Diabetic retinopathy. In: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, et al, eds. *Retina Vitreous Macula;* 1999. p.316-44.

- 129- Benson WE, Tasman W, Duane TD. Diabetes mellitus and the eye. Duane's Clinical Ophthalmology;1994.
- 130- Gelişken Ö, Kaderli B. Diyabetik makula ödeminde lazer fotokoagulasyon tedavisi. Retina- Vitreus 2004;12:1-6.
- 131- Ivanisevic, M, Stanic, R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. Ophthalmologica. 1990; 201: 9-13.
- 132- Panozzo, G, Gusson, E, Parolini, B, Mercanti, A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. Semin. Ophthalmol. 2003; 18: 74-81.
- 133- Cumhuriyet Ertekin Santral ve Periferik EMG 2006: 710
- 134- Celesia GG. Visual evoked potentials in clinical neurology. In: Aminoff MJ. Ed. Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 453-471
- 135- Gücükoğlu A. Retrobulber nevrin VER ile tanısı ve klinik değeri. Turk Oftalmoloji Gazetesi, 1988, 16: 424-435.
- 136- Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi, 3. Baskı. ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim Aş, 2002: 206-217.
- 137- Boyd JD, Gu Q, Matsubara JA. Overview of the central visual pathways. In: Kaufman PL, Alm A. Eds. Adler's Physiology of the Eye.10th Ed., St. Louis: Mosby, 2003: 641-645
- 138- Akyüz G.,Aras N.:Elektrodiagnoz.s.351-379
- 139- Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 5th edition. p.453-467
- 140- Chiappa KH:Evoked Potentials in Clinical Medicine 3rd.Edition.1997. p.31-93
- 141- Delisa Joel R.,Hag J.Lee.Manual of nevre Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology.s.300-304

- 142- Adams R.,Victor B.:Principles of Neurology. 6th Edition. p.30-31,144-160
- 143- American Clinical Neurophysiology Society (2006) Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature.J Clin Neurophysiol 23:107–110
- 144- J. Vernon Odom, Michael Bach, Mitchell Brigell, Graham E, Holder, Daphne L, McCulloch, Alma Patrizia Tormene,Vaegan .ISCEV standard for clinical visual evoked potentials(2009 update) Doc Ophthalmol (2010) 120:111–119
- 145-. Brigell MG. The visual evoked potential. In: Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Eds. Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve and Visual Pathway, 2nd Ed., Singapore: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 2001: 237-278
- 146- Celesia GG, Visual evoked potentials in clinical neurology. In : Electrodiagnosis in clinical neurology. 17. chapter , 3. ed. Ed. Aminoff. M. J.,Churchill Livingston.467-489,1992)
- 147- 2008 American Clinical Neurophysiology Society Guideline 9B: Guidelines on Visual Evoked Potentials
- 148- Boylu EC. Migren Hastalığı Tanısında Görsel Uyandırılmış Potansiyeller.Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroloji A.B.D.2006
- 149- Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J (2003) Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. Doc Ophthalmol 107:185–193
- 150- Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE. Visual evoked potentials standart (2004). Documenta Ophthalmologica, 2004; 108:115-123.
- 151- Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M (2007) ISCEV standard for clinical pattern electroretinography— 2007 update. Doc Ophthalmol 2007(114):111–116

- 152- Celesia GG, Peachey NS. Visual evoked potentials and electroretinograms. In: Niedermayer E, Lopes da Silva F. Eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th Ed., Baltimore: Williams&Wilkins, 1999: 968-993. 99
- 153- Jain AK. Neuro Electrodiagnostic techniques. In: Jain.AK.editor. *Manual of practical physiology for MBBS*, New Delhi: Arya Publication; 2003. pp.261-4.
- 154- Parisi V, Uccioli L, Parisi L, Colacino G, Manni G, Menzinger G, et al. Neural conduction in visual pathways in newly diagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108:490-496.
- 155- Celesia GG, Brigel MG; Pattern visual stimulation in prechiasmatic lesions . p.76 In Desmendt JE (ed) *Visual Evoked Potentials*. Elsevier, Amsterdam 1990
- 156- Michael J. Aminoff; *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, Third Edition, Churchill Livingstone Inc. New York, 1992, p467-91
- 157- Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:233-238.
- 158- Altenmüller EO, Gerloff C. Psychophysiology and the EEG. In: Niedermayer E, Lopes da Silva F. Eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th Ed., Baltimore: Williams&Wilkins, 1999:637- 55.
- 159- Gundoğan FC, Kılıç S, Hamurcu MŞ, Sobacı G, Bayraktar MZ . Pattern visual evoked potential test: our normal values. *Gulhane Tıp Dergisi* 2005;47:247–250.
- 160- Oken BS, Chiappa KH, Gill E. Normal temporal variability of the P100. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68(2):153–6.

- 161- Sokol S, Hansen VC, Moskowitz A, Greenfield P, Towle VL. Evoked potential and preferential looking estimates of visual acuity in pediatric patients. *Ophthalmology* 1983;90(5):552–62
- 162- Yalıtıkaya K, Balkan S, Baysal AI: Visual evoked potentials in diabetes mellitus. *Acta Neurol Scand.*, 1988;77:239-241
- 163- Martinelli V, Piatti PM, Filippi M, Pacchioni M: Effects of hyperglycaemia on visual evoked potentials in insulin dependent diabetic patients: *Acta Diabetol*, 1993; 29: 23-37
- 164- Argyropoulou MI, Zikou AK, Tzovara I, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: evaluation of the brain and optic pathway by conventional MRI and magnetisation transfer imaging. *Eur Radiol.* 2007;17:1669-74.
- 165- Timothy SK, Alistair JB. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 586.18 (2008) pp 4401–4408
- 166- Imam M, Shehata OH. Subclinical central neuropathy in Type-2 diabetes mellitus. *Bull. Alex. Fac. Med* 2009;45(1):65-73
- 167- Collier A, Reid N, Mc Innes A, Cull RE, Ewing DJ, Clarke BF. Somatosensory and visual evoked potentials in insulin independent diabetics with mild peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5:171-5.
- 168- Cirillo D, Gonfiantini E, De Grandis D, Bongiovanni L, Robert JJ, Pinelli L. Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1984; 7:273-5
- 169- Khardori R, Soller NG, Good DC, Devleschoward AB, Broughton D, Walbert J. Brainstem auditory and visual evoked potentials in type 1 (insulin-dependent) patients. *Diabetologia* 1986; 29:362-5.
- 170- Ponte F, Anastasi M, Lauricella M, Bompiani GD. Optic pathway conduction in insulin-dependent diabetics. *Doc Ophthalmol* 1986; 63:313-9.

- 171- Algan M, Ziegler O, Gehin P, Got I, Raspiller A. Visual evoked potentials in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12:227-9.
- 172- Javad Heravian, Akram Ehyaei, MS; Nasser Shoeibi, MD; Abbass Azimi, PhD Hadi Ostadi-Moghaddam, PhD; Abbas-Ali Yekta PhD, Mohamad Javad Khoshsima, BS; Habbibolah Esmaily ;Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7 (3): 225-230.
- 173- Rajesh Kumar, Sundararajan D2, Rajvin Samuel Ponraj, M Srinivasan Department of Ophthalmology, Meenakshi Medical College and Hospital, Kancheepuram, Tamil Nadu, India A study on early detection of changes in visual pathway due to diabetes mellitus by visual evoked potential
- 174- Collier A, Reid N, Mc Innes A, Cull RE, Ewing DJ, Clarke BF. Somatosensory and visual evoked potentials in insulindependent diabetics with mild peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5:171-5.
- 175- Collier A, Mitchell JD, Clarke BF. Visual evoked potential and contrast sensitivity function in diabetic retinopathy. *Br Med J* 1985; 27:248
- 176- Papakostopoulos D, Hart JC, Corral RJ, Harney B. The scotopic electroretinogram to blue flashes and pattern reversal visual evoked potentials in insulin dependent diabetes. *Int J Psychophysiol* 1996; 21:33-43.
- 177- Uccioli L, Parisi V, Monticone G, Parisi L, Durola L, Pernini C, et al. Electrophysiological assessment of visual function in newly-diagnosed IDDM patients. *Diabetologia* 1995;38:804-8.
- 178- Parisi V, Uccioli L, Parisi L, Colacino G, Manni G, Menzinger G, Bucci MG. Neural conduction in visual pathways in newly-diagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:490-6.
- 179- Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Manni G, Ippoliti D, et al. Electrophysiological assessment of visual function in IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104:171-9

- 180- Karlica D, Galetovic D, Ivanisevic M, Skrabic V, Znaor L, Jurisic D. Visual evoked potential can be used to detect a prediabetic form of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type 1, coll antropol 2010 Jun;34(2):525-9
- 181- Gayathri, V. Vijayalakshmi, B. Chandrasekhar M. Electro physiological assessment of neuropathy in visual pathway of diabetes mellitus Journal of Diabetology, February 2012; 1:4
- 182- Deepika Chopra, Mridu VEPta, K.C Manchanda, Ram Sarup Sharma, Rajinder Singh Sidhu; A study of visual evoked potentials in patients of type 2 diabetes mellitus, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2011 June, Vol-5(3): 519-522
- 183- Rodarte C; Hood DC; Yang EB; Grippo T; Greenstein VC; Liebmann JM; Ritch R. The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. Br J Ophthalmol . 2006; 90(9):1132-6
- 184- Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA; Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:3-8.
- 185- Sivakumar R, Ravindran G, Muthayya M, Lakshminarayanan S, Velmurughendran CU Diabetic retinopathy analysis. *J Biomed Biotechnol* 2005:1 (2005) 20–27
- 186- Claudio L, Giuseppina PM, Mariangela P et al. Sleep. 2015 Jul 24. pii: sp-00043-15. Optic Nerve Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: An Electrophysiological Study.